

Інструкція
для медичного застосування лікарського засобу
(медичного імунобіологічного препарату)

ІНФАНРИКС ГЕКСА

Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку
(ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту та захворювань,
збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b

Склад:

діючі речовини: 1 доза (0,5 мл) відновленої вакцини містить:

дифтерійний анатоксин (D) ¹	- ≥ 30 МО або 25 Lf;
правцевий анатоксин (T) ¹	- ≥ 40 МО або 10 Lf;
<i>Bordetella pertussis</i> кашлюкові антигени:	
кашлюковий анатоксин (PT) ¹	- 25 мкг;
нитчастий гемаглютинін (FHA) ¹	- 25 мкг;
пертактин (PRN) ¹	- 8 мкг;
р-ДНК поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg) ^{2,3}	- 10 мкг;
інактивовані віруси поліомієліту:	
тип 1 (штам Mahoney) ⁴	- 40 D-антигенні одиниці;
тип 2 (штам MEF-1) ⁴	- 8 D-антигенні одиниці;
тип 3 (штам Saukett) ⁴	- 32 D-антигенні одиниці.
полісахарид <i>Haemophilus influenzae</i> типу b	- 10 мкг;
(полірибозилрибітол фосфат, PRP) ³	
кон'югований з правцевим анатоксином ~ 25 мкг;	
(TT) як носієм протеїну	
¹ адсорбований на алюмінію гідроксиді, 0,5 мг Al ³	
гідратований (Al(OH) ₃)	
² вироблений в клітинах дріжджів	
(Saccharomyces cerevisiae) за	
допомогою р-ДНК технології	
³ адсорбований на алюмінію фосфат	
(AlPO ₄)	
⁴ розмножені на клітинах Vero	

допоміжні речовини: натрію хлорид, середовище 199, вода для ін'єкцій, лактоза, солі алюмінію.

Формальдегід, неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат присутні як залишки виробничого

процесу.

Лікарська форма. Суспензія (DTPa-HBV-IPV) для ін'єкцій та ліофілізат (Hib), що змішуються перед використанням.

Основні фізико-хімічні властивості: ІНФАНРИКС ГЕКСА – комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту та захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b.

ІНФАНРИКС ГЕКСА відповідає вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я до виробництва біологічних речовин, дифтерійних, правцевих, кашлюкових та комбінованих вакцин, вакцин для профілактики гепатиту В, отриманих за допомогою технології рекомбінантних ДНК, інактивованих вакцин для профілактики поліомієліту та кон'югованих Hib вакцин.

Фармакотерапевтична група. Бактеріальні та вірусні вакцини комбіновані.

Код АТХ J07C A09.

Імунологічні та біологічні властивості

Фармакодинаміка.

Імуногенність

Імуногенність вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА оцінювалася в клінічних дослідженнях у дітей з 6-тижневого віку. Вакцина оцінювалася в 2-дозових та 3-дозових схемах первинної вакцинації, включаючи схему Розширеної програми імунізації, а також як доза для бустерної вакцинації. Результати цих клінічних досліджень підсумовані в таблицях нижче.

Після схеми 3-дозової первинної вакцинації, у щонайменше 95,7% немовлят виникли серопротективні або серопозитивні рівні антитіл проти кожного антигену, що входить до складу вакцини. Після бустерної вакцинації (після дози 4), у щонайменше 98,4% дітей виникли серопротективні або серопозитивні рівні антитіл проти кожного вакцинного антигену.

Таблиця 1

Відсоток осіб з титрами антитіл, що вказують на серопротекцію/серопозитивність через один місяць після 3-дозової первинної та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА

Антитіло (межове значення)	Після дози 3				Після дози 4 (бустерна вакцинація на другому році життя після 3-дозового первинного курсу)
	2-3-4 місяці N=196 (2 дослід- ження)	2-4-6 місяці N=1693 (6 дослід- жень)	3-4-5 місяці N=1055 (6 дослід- жень)	6-10-14 тижні N=265 (1 дослід- ження)	N=2009 (12 досліджень)
	%	%	%	%	%
Протидифтерійне (0,1 МО/мл) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Протиправцеве (0,1 МО/мл) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Анти-РТ (5 Од ІТА/мл)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Анти-FHA (5 Од ІТА/мл)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Анти-PRN (5 Од ІТА/мл)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Анти-HBs (10 мМО/мл) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Проти поліомієліту типу 1 (розведення 1/8) †					
Проти поліомієліту типу 2 (розведення 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Проти поліомієліту типу 3 (розведення 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Анти-PRP (0,15 мкг/мл) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N - кількість осіб;

* в підгрупі новонароджених, яким не вводили вакцину проти гепатиту В при народженні, 77,7% осіб мали титри анти-HBs ≥ 10 мМО/мл;

** після бустерної вакцинації 98,4% осіб мали концентрацію анти-PRP ≥ 1 мкг/мл, що свідчить про довготривалий захист.

† межове значення, прийняте як показник захисту.

Після 2-дозової первинної вакцинації у щонайменше 84,3% осіб виникли серопротективні або серопозитивні рівні антитіл проти кожного антигену, що входить до складу вакцини.

Після повної вакцинації згідно зі схемою 2-дозової первинної вакцинації та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА, у щонайменше 97,9% осіб виникли серопротективні або

серопозитивні рівні антитіл проти кожного антигену, що входить до складу вакцини.

Згідно даних різних досліджень, імунна відповідь на антиген PRP вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА після застосування 2 доз у віці 2 та 4 місяців буде змінюватися, якщо застосовувати вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА одночасно із кон'югованою вакциною проти правця. ІНФАНРИКС ГЕКСА забезпечить імунну відповідь проти PRP (пороговий рівень $\geq 0,15$ мкг/мл) принаймні у 84% немовлят. Цей показник збільшується до 88% у разі одночасного застосування з пневмококовою вакциною, кон'югованою з правцевим анатоксином як носієм протеїну і до 98 %, коли ІНФАНРИКС ГЕКСА застосовують одночасно із кон'югованою менінгококовою вакциною (ТТ кон'югати) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 2

Відсоток осіб з титрами, що вказують на серопротекцію/серопозитивність після схеми 2-дозової первинної та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА

Антитіло (межове значення)	Після дози 2 (вакцинація у віці 2-4-12 місяців) N=223 (1 дослідження) %	Після дози 2 (вакцинація у віці 3-5-11 місяців) N=530 (4 дослідження) %	Після дози 3 (вакцинація у віці 2-4-12 місяців) N=196 (1 дослідження) %	Після дози 3 (вакцинація у віці 3-5-11 місяців) N=532 (3 дослідження) %
Протидифтерійне (0,1 МО/мл) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Протиправцеве (0,1 МО/мл) †	100	100,0	100,0	100,0
Анти-РТ (5 Од ІТА/мл)	100	99,5	99,5	100,0
Анти-FHA (5 Од ІТА/мл)	100	99,7	100,0	100,0
Анти-PRN (5 Од ІТА/мл)	99,6	99,0	100,0	99,2
Анти-HBs (10 мМО/мл) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Проти поліомієліту типу 1 (розведення 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Проти поліомієліту типу 2 (розведення 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Проти поліомієліту типу 3 (розведення 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Анти-PRP (0,15 мкг/мл) †	84,3	91,7	100,0	99,6*

N - кількість осіб;

† межове значення, прийняте як показник захисту.

** після бустерної вакцинації 94,4% осіб вакциновані у віці 2-4-12 місяців та 97,0% осіб вакциновані у віці 3-5-11 місяців мали концентрацію анти-PRP ³ 1 мкг/мл, що є показником довготривалого захисту.

Серологічні співвідношення захисту встановлені відносно дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В та НіВ-інфекції. Щодо кашлюку серологічний показник захисту відсутній. Однак, оскільки імунна відповідь на антигени кашлюку у вакцині ІНФАНРИКС ГЕКСА є еквівалентною такій у вакцині ІНФАНРИКС, очікується, що захисна ефективність двох вакцин буде схожою.

Захисна ефективність щодо кашлюку

Захисна ефективність вакцини ІНФАНРИКС для профілактики типового кашлюку, як його визначає ВООЗ (³ 21 дня пароксизмального кашлю) була продемонстрована після первинної імунізації трьома дозами в клінічних дослідженнях, перелічених в таблиці 3

Таблиця 3

Клінічне дослідження	Країна	Графік імунізації	Ефективність вакцини	Фактори
Дослідження сімейних контактів (сліпе проспективне)	Німеччина	3, 4, 5 місяців	88,7%	Базуючись на даних, зібраних із вторинних контактів у сім'ях, в яких спостерігався індексний випадок типового кашлюку.
Дослідження ефективності (спонсороване Національним інститутом охорони здоров'я)	Італія	2, 4, 6 місяців	84%	При подальшому спостереженні за цією ж групою пацієнтів ефективність вакцини була підтверджена протягом 60 місяців після завершення первинної вакцинації без введення бустерної дози вакцини проти кашлюку.

Тривалість імунної відповіді

Тривалість імунної відповіді після завершення 3-дозового курсу первинної вакцинації та введення бустерної дози вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА оцінювалася у дітей віком від 4 до 8 років. Захисний імунітет проти трьох типів вірусу поліомієліту та PRP спостерігався у щонайменше 91,0% дітей, а проти дифтерії та правця – у щонайменше 64,7% дітей. Щонайменше 25,4% (анти-PT), 97,5% (анти-FHA) та 87,0% (анти-PRN) дітей були серопозитивними проти антигенів кашлюкового компоненту.

Відсоток осіб з титрами антитіл, що вказують на серопротекцію/серопозитивність після первинної та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА

Антитіло (межове значення)	Діти віком 4-5 років		Діти віком 7-8 років	
	N	%	N	%
Протидифтерійне (0,1 МО/мл) †	198	68,7*	51	66,7
Протиправцеве (0,1 МО/мл) †	198	74,7	51	64,7
Анти-РТ (5 Од ІТА/мл)	197	25,4	161	32,3
Анти-FHA (5 Од ІТА/мл)	197	97,5	161	98,1
Анти-PRN (5 Од ІТА/мл)	198	90,9	162	87,0
Анти-HBs (10 мМО/мл)	250 [§]	85,3	207 [§]	72,1
	171 [§]	86,4	149 [§]	77,2
Проти поліомієліту типу 1 (розведення 1/8)	185	95,7	145	91,0
Проти поліомієліту типу 2 (розведення 1/8)	187	95,7	148	91,2
Проти поліомієліту типу 3 (розведення 1/8)	174	97,7	144	97,2
Анти-PRP (0,15 мкг/мл)	198	98,0	193	99,5

N - кількість осіб

* Зразки, перевірені за допомогою методу ELISA на концентрацію протидифтерійних антитіл < 0,1 МО/мл, були протестовані повторно за допомогою методу нейтралізації на клітинах Vero (межове значення серопротекції $\geq 0,016$ МО/мл): 96,5% осіб мали серопротективний рівень антитіл

§ кількість осіб з двох клінічних досліджень

Щодо гепатиту В наявність серопротективних антитіл після 3-дозового курсу первинної вакцинації та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА була продемонстрована у $\geq 85\%$ дітей віком 4-5 років, у $\geq 72\%$ дітей віком 7-8 років, у $\geq 60\%$ дітей віком 12-13 років та у 53,7% дітей віком 14-15 років. Крім того, після 2-дозового курсу первинної вакцинації та бустерної вакцинації серопротективний рівень антитіл проти HBV зберігався у $\geq 48\%$ дітей віком 11-12 років.

Імунологічна пам'ять щодо HBV була підтверджена у дітей віком 4-15 років. Ці діти отримали вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА в якості первинної вакцинації та бустерної вакцинації в період новонародженості, і після того, як вводилася додаткова доза моновалентної вакцини проти HBV, спостерігався імунний захист у щонайменше 93% осіб

Імуногенність у немовлят та дітей раннього віку, матері яких були щеплені вакциною АаКДП-М (вакциною проти кашлюку, дифтерії, правця зі зменшеним вмістом антигенів) протягом вагітності

Імуногенність вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА у немовлят та дітей раннього віку, народжених здоровими матерями, які були щеплені вакциною АаКДП-М на 27-36 тижнях вагітності, оцінювали у двох клінічних дослідженнях. ІНФАНРИКС ГЕКСА застосовували одночасно з 13-валентною кон'югованою пневмококовою вакциною немовлятам на 2, 4 та 6 місяці або на 2, 3 та 4 місяці згідно з тридозовою схемою первинної вакцинації (n = 241) або на 3 та 5 місяці або на 2 і 4 місяці згідно з дводозовою схемою первинної вакцинації (n = 27); і так само застосовували немовлятам/дітям віком від 11 до 18 місяців як бустерну дозу (n = 229).

Імунологічні дані після первинної та бустерної вакцинації не показали клінічно значущого впливу від щеплення матері вакциною АаКДП-М на реакції немовлят та дітей раннього віку після щеплення вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА та пневмококовою вакциною.

Більш низькі концентрації антитіл проти кашлюкових антигенів після первинної вакцинації (РТ, FHA та PRN) та після бустерної вакцинації (РТ, FHA) спостерігались у немовлят та дітей раннього віку, матері яких були щеплені вакциною АаКДП-М протягом вагітності. Збільшення концентрації кашлюкових антитіл до початку бустерної вакцинації та через 1 місяць після бустерної вакцинації було в однаковому діапазоні для немовлят та дітей раннього віку, матері яких були щеплені вакциною АаКДП-М або плацебо, демонструючи ефективність первинної вакцинації. За відсутності корелятив захисту від кашлюку, клінічна значимість цих спостережень залишається не до кінця зрозумілою. Однак сучасні епідеміологічні дані про захворювання на кашлюк після імунізації матері вакциною АаКДП-М не свідчать про будь-яку клінічну значимість цього імунного втручання.

Імуногенність у передчасно народжених немовлят

Імуногенність вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА оцінювали в трьох клінічних дослідженнях після завершення 3-дозового курсу первинної вакцинації (2-4-6 місяців), які включали приблизно 300 передчасно народжених немовлят (гестаційний вік 24-36 тижнів). Імуногенність вакцини після проведення ревакцинації у віці 18-24 місяців, оцінювали приблизно у 200 передчасно народжених немовлят.

Через один місяць після завершення курсу первинної вакцинації щонайменше 98,7% осіб були серозахищені проти дифтерії, правця та вірусу поліомієліту типів 1 та 2; щонайменше 90,9% мали серопротективні рівні антитіл проти антигенів гепатиту В, PRP та вірусу поліомієліту типу 3 і всі особи були серопозитивними щодо антитіл проти FHA та PRN, тоді як 94,9% були серопозитивними щодо антитіл проти РТ.

Через один місяць після бустерної вакцинації щонайменше 98,4% осіб мали серопротективні або серопозитивні рівні антитіл проти кожного антигену, за винятком антитіл проти РТ (щонайменше 96,8%) та гепатиту В (щонайменше 88,7%). Реакція на бустерну вакцинацію щодо кратності збільшення рівнів концентрації антитіл (в 15-235 разів) вказує, що для передчасно

народжених немовлят отримання первинного вакцинального комплексу було адекватним стосовно всіх антигенів вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА.

В проспективному дослідженні за участі 74 дітей приблизно через 2,5-3 роки після бустерної вакцинації 85,3% дітей все ще мали серопротективний рівень антитіл проти гепатиту В та щонайменше 95,7% - мали серопротективні рівні антитіл проти трьох типів вірусу поліомієліту та PRP.

Досвід післяреєстраційного застосування

Результати довгострокового спостереження в Швеції показують, що ацелюлярна вакцина для профілактики кашлюку є ефективною у немовлят при проведенні курсу первинної імунізації в 3 та 5 місяців і введенні бустерної дози у віці приблизно 12 місяців. Однак, існують дані, що доводять слабшання протикашлюкового захисту у дітей віком 7-8 років з графіком імунізації 3-5-12 місяців. Тому призначення другої бустерної дози вакцини може бути виправданим у дітей віком 5-7 років, яким щеплення раніше проводили за цим графіком.

Ефективність Ніб компонента вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА була встановлена та продовжує вивчатися у клінічному дослідженні в Німеччині під час періоду постмаркетингового фармаконагляду. Протягом 7 років періоду подальшого спостереження було встановлено, що ефективність Ніб компонентів двох гексавалентних вакцин, одною з яких була ІНФАНРИКС ГЕКСА, становила 89,6% для щеплених, які отримали первинний вакцинальний комплекс та 100% для щеплених, які отримали первинний вакцинальний комплекс плюс бустерну дозу (незалежно від Ніб вакцини, що використовувалася для первинної вакцинації).

Результати поточного рутинного національного нагляду в Італії демонструють, що вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА є ефективною у контролі за Ніб-інфекцією у дітей при застосуванні вакцини відповідно до графіку первинної вакцинації у 3 і 5 місяців, та із застосуванням бустерної дози приблизно в 11 місяців. У період більше шести років, починаючи з 2006 року, коли вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА була основною Ніб-вмісною вакциною, з охопленням вакцинацією більше 95% та з постійним належним контролем за Ніб-інфекцією, було виявлено 4 підтверджених випадків гемофільної інфекції типу b серед дітей віком до 5 років

за допомогою пасивного спостереження.

Фармакокінетика.

Оцінка фармакокінетичних властивостей не є обов'язковою для вакцин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА показана для первинної та бустерної імунізації дітей з метою профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В, поліомієліту та захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b.

Протипоказання.

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА не призначають особам з підвищеною гіперчутливістю до основних компонентів або до будь-якої з допоміжних/залишкових речовин, в тому числі поліміксину, неоміцину та формальдегіду (див. розділ «Склад») та особам, які мали ознаки гіперчутливості після попереднього введення вакцин для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В, поліомієліту або захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b (Hib).

ІНФАНРИКС ГЕКСА протипоказана дітям у яких спостерігалася енцефалопатія невідомої етіології в межах 7 днів після попередньої вакцинації з кашлюкововмісною вакциною. За цих обставин вакцинацію проти кашлюку слід припинити і курс вакцинації слід продовжити вакцинами для профілактики дифтерії, правця, гепатиту В, інактивованою поліомієлітною вакциною та вакциною для профілактики захворювань, що викликаються збудником *Haemophilus influenzae* типу b.

Як і у випадку з іншими вакцинами, застосування вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА пацієнтам з гострим захворюванням, що супроводжується лихоманкою, слід відкласти. Наявність незначної інфекції не є протипоказанням.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА можна одночасно вводити з пневмококовими кон'югованими вакцинами (PCV7, PCV10, PCV13), кон'югованою вакциною проти менінгококу С (CRM₁₉₇ та TT кон'югати), кон'югованою вакциною для профілактики захворювань, що викликані менінгококами серологічної групи А, С, W-135 та Y (TT кон'югати), кон'югованою вакциною проти менінгококу В (MenB), вакцинами для профілактики ротавірусу, кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи.

Дані не показують клінічно суттєвого впливу на реакцію антитіл на кожен з окремих антигенів, хоча при одночасному застосуванні з вакциною Синфлорикс спостерігалась не постійна відповідь антитіл на поліовірус 2 (серопротекція в діапазоні від 78% до 100%), а рівень імунної відповіді на PRP (Hib) антиген після застосування 2 доз вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА, введених у віці 2 і 4 місяців, був вищим при одночасному застосуванні з кон'югованою пневмококовою або менінгококовою вакциною (TT кон'югати) (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»). Клінічне значення цих спостережень залишається невідомим.

Дані клінічних досліджень вказують, що при одночасному введенні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА з пневмококовою кон'югованою вакциною частота фебрильних реакцій вища у порівнянні з частотою, яка виникає після введення лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА. Дані одного клінічного дослідження вказують, що при одночасному введенні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи частота фебрильних реакцій вища у порівнянні з частотою, яка виникає після введення лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА, така ж, як після застосування лише вакцини для профілактики

кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Впливу на імунну відповідь не було.

Через підвищений ризик виникнення лихоманки, болю в місці ін'єкції, втрати апетиту та дратівливості при одночасному застосуванні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА з вакциною проти менінгококу В (MenB) та 7-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною бажано розглянути питання щодо окремих щеплень, коли це можливо.

Якщо ІНФАНРИКС ГЕКСА застосовується одночасно з іншими ін'єкційними вакцинами, ці препарати завжди потрібно вводити в різні ділянки тіла.

Як і для інших вакцин, можна очікувати, що у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, може не досягатися адекватна імунна відповідь.

Особливості застосування.

Вакцинації повинні передувати збір медичного анамнезу (особливо щодо попередньої вакцинації і можливих випадків побічних реакцій) і клінічне обстеження.

Як і для всіх вакцин, відповідь імунної системи може не досягти захисного рівня у всіх вакцинованих (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

ІНФАНРИКС ГЕКСА не буде попереджувати захворювання, викликані іншими патогенними збудниками, окрім *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, вірусу гепатиту В, вірусу поліомієліту або *Haemophilus influenzae* типу b. Проте, можна очікувати, що при імунізації буде попереджатися гепатит D, оскільки гепатит D (який викликається дельта-вірусом) не виникає за відсутності інфікування гепатитом В.

Якщо відомо, що будь-який з нижчезазначених станів спостерігається у часовому зв'язку з отриманням кашлюковомісної вакцини, рішення про призначення наступної дози вакцини, що містить кашлюковий компонент, потрібно ретельно обмірковувати:

- температура $\geq 40,0$ °C в межах 48 годин після вакцинації, не пов'язана з іншими причинами;
- колапс або шокоподібний стан (гіпотонічно-гіпореспонсивний епізод) в межах 48 годин після вакцинації;
- безперервний плач, що триває ≥ 3 годин, в межах 48 годин після вакцинації;
- судоми з лихоманкою або без неї, що спостерігаються в межах 3 днів після вакцинації.

За умов високої захворюваності на кашлюк потенційна користь переважає можливий ризик.

Як і для будь-якого щеплення, співвідношення ризик – користь від щеплення вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА або відкладенням щеплення, має бути ретельно оцінене для немовлят та дітей з новими випадками або прогресуючими тяжкими неврологічними захворюваннями.

Як і для всіх ін'єкційних вакцин, відповідна допомога та медичний нагляд завжди повинні бути

легко доступними на випадок виникнення рідкісних анафілактичних реакцій після введення вакцини. Тому пацієнти повинні бути під наглядом не менше 30 хвилин після вакцинації.

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА слід призначати з обережністю особам з тромбоцитопенією або порушеннями зсідання крові, оскільки при внутрішньом'язовому введенні у таких осіб можливі кровотечі.

Не вводити вакцину внутрішньосудинно або внутрішньошкірно.

Наявність в особистому анамнезі дитини фебрильних судом, наявність в родинному анамнезі судом або синдрому раптової смерті немовляти не є протипоказанням для вакцинації ІНФАНРИКС ГЕКСА. Вакциновані з фебрильними судочками в анамнезі повинні знаходитись під наглядом, оскільки такі побічні прояви можуть виникати через 2-3 дні після вакцинації.

При одночасному введенні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА з пневмококовою кон'югованою вакциною (ПКВ7, ПКВ10, ПКВ13) або з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи частота фебрильних реакцій вища у порівнянні з частотою, яка виникає після введення лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА. У більшості випадків ці реакції були помірного ступеню (лихоманка $\leq 39^{\circ}\text{C}$) та згодом минали (див. розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Збільшена частота повідомлень про судочки (з лихоманкою або без) та гіпотонічно-гіпореспонсивні епізоди (ГГЕ) спостерігалася при одночасному застосуванні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА та ПКВ13 (див. розділ «Побічні реакції»).

Профілактичне призначення жарознижувальних препаратів перед або одразу після застосування вакцини може зменшити частоту та інтенсивність поствакцинальних фебрильних реакцій. Клінічні дані, отримані при застосуванні парацетамолу та ібупрофену свідчать, що профілактичне застосування парацетамолу може зменшувати рівень підвищення температури тіла, в той час як профілактичне застосування ібупрофену продемонструвало обмежений ефект в зменшенні рівня підвищеної температури тіла.

Застосування жарознижувальних препаратів рекомендовано дітям із судочками або з фебрильними судочками в анамнезі.

Жарознижувача терапія має бути розпочата відповідно до місцевих настанов.

Синкопе (непритомність) може виникнути під час або раніше будь-якої ін'єкційної вакцинації, як психогенна реакція на ін'єкцію голкою. Вакцинацію необхідно проводити тільки в положенні вакцинованого сидячи або лежачи та залишати його в тому ж положенні (сидячи або лежачи) протягом 15 хвилин після вакцинації для попередження ризику його травмування.

Особливі групи пацієнтів

Інфекція, викликана вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), не розглядається як протипоказання. Після вакцинації пацієнтів з пригніченим імунітетом може не розвинутисть достатня імунологічна відповідь.

Клінічні дані вказують, що вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА можна вводити передчасно народженим немовлятам, проте, як передбачається для цієї групи, спостерігалася більш слабка імунна відповідь на деякі антигени (див. розділи «Побічні реакції» та «Імунологічні та

біологічні властивості»).

При призначенні первинної імунізації дуже передчасно народженим немовлятам (≤ 28 тижнів гестації) слід мати на увазі потенційний ризик розвитку у них апное та необхідність контролю за дихальною функцією протягом 48-72 годин після вакцинації, особливо у випадку, якщо немовля має в анамнезі недорозвиток дихальної системи. Оскільки користь вакцинації для цієї групи немовлят є високою, від вакцинації не слід відмовлятися або її затримувати.

Вплив на лабораторні аналізи

Оскільки антиген капсульного полісахариду НіВ виділяється з сечею, можна спостерігати позитивний тест сечі протягом 2 тижнів після вакцинації. Необхідно провести інші тести, щоб підтвердити НіВ-інфекцію в цей період.

Допоміжні речовини з відомим ефектом

ІНФАНРИКС ГЕКСА містить параамінобензойну кислоту. Це може викликати алергічні реакції (можливо, відстрочені), і винятково бронхоспазм.

Цей лікарський засіб містить 0.0298 мікрограмів фенілаланіну в кожній дозі. Фенілаланін може бути шкідливим, якщо у вас фенілкетонурія (ФКУ), рідкісне генетичне захворювання, при якому фенілаланін накопичується через те, що організм не може правильно його виводити.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (39 мг)/дозу калію, тобто практично вільний від калію.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Відстежуваність

З метою покращення відстежуваності медичних імунобіологічних препаратів, у відповідних формах медичної облікової документації щодо щеплення медичний працівник має чітко зазначати торговельну назву та номер серії медичного імунобіологічного препарату, який було застосовано.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА не призначена для використання у дорослих, відповідні достатні дані щодо застосування вакцини у період вагітності або лактації та дані досліджень на тваринах відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не стосується даної групи.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Схема первинної вакцинації складається з двох або трьох доз (по 0,5 мл), які необхідно ввести згідно з офіційними рекомендаціями (див. таблицю нижче та розділ «Імунологічні та біологічні властивості» для отримання інформації щодо схем вакцинації, оцінених в клінічних дослідженнях). Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА можна розглядати для бустерної вакцинації, якщо антигенний склад відповідає офіційним рекомендаціям країни, але рекомендовано введення як мінімум однієї дози Hib-кон'югованої вакцини.

Первинна вакцинація	Бустерна вакцинація	Загальні положення
Доношені новонароджені		
3 дози	Обов'язково проводити бустерну вакцинацію.	· Повинен бути інтервал щонайменше в 1 місяць між дозами первинної вакцинації. · Бустерну дозу слід вводити щонайменше через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації і бажано до 18-місячного віку.
2 дози	Обов'язково проводити бустерну вакцинацію.	· Повинен бути інтервал щонайменше в 1 місяць між дозами первинної вакцинації. · Бустерну дозу слід вводити щонайменше через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації і бажано у період 11-13 місяців після народження.
Передчасно народжені немовлята (щонайменше 24 тижні гестації)		
3 дози	Обов'язково проводити бустерну вакцинацію.	· Повинен бути інтервал щонайменше в 1 місяць між дозами первинної вакцинації. · Бустерну дозу слід вводити щонайменше через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації і бажано до 18-місячного віку.

Введення вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА, відповідно до графіку Розширеної програми імунізації (у віці 6-ти, 10-ти, 14-ти тижнів), може бути використане тільки, якщо вакцинований при народженні отримав дозу вакцини для профілактики гепатиту В.

Якщо вакцинований при народженні отримав дозу вакцини для профілактики гепатиту В то, вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА може бути використана як заміна для додаткових доз вакцини для профілактики гепатиту В у віці від 6 тижнів. Якщо до цього віку необхідно введення другої дози вакцини для профілактики гепатиту В, в цьому випадку необхідно використовувати моновалентну вакцину для профілактики гепатиту В.

Слід дотримуватись встановлених уповноваженими органами кожної країни заходів щодо імунопрофілактики гепатиту В.

Спосіб застосування

ІНФАНРИКС ГЕКСА призначена для глибокого внутрішньом'язового введення. Необхідно змінювати (чергувати) ділянку тіла для наступних ін'єкцій.

Щеплення дітей на території України здійснюється згідно з вимогами діючих наказів МОЗ України щодо проведення профілактичних щеплень.

Інструкція з використання вакцини

При зберіганні суспензії DTPa-HBV-IPV в шприці може утворитися білий осад з прозорим безбарвним супернатантом. Це є нормальним явищем.

Попередньо заповнений шприц, що містить суспензію DTPa-HBV-IPV необхідно добре струсити щоб отримати однорідну білу мутну суспензію.

Вакцину необхідно готувати (відновлювати) шляхом додавання усього вмісту попередньо наповненого шприца, що містить DTPa-HBV-IPV суспензію, до флакону, що містить порошок Hib. Суміш необхідно добре струсити до повного розчинення порошку в суспензії.

Гарною клінічною практикою є введення вакцини лише тоді, коли вона досягне кімнатної температури. Крім того, при досягненні кімнатної температури флакону гарантується достатня еластичність гумової пробки флакону, що мінімізує потрапляння гумових часток у флакон. Щоб досягти цього, флакон необхідно залишити при кімнатній температурі ($25 \pm 3^{\circ}\text{C}$) щонайменше на п'ять хвилин перед введенням суспензії зі шприца та розчинення вакцини.

Відновлена вакцина являє собою злегка більш мутну суспензію, ніж рідкий компонент окремо. Це є нормальним явищем.

Вакцину необхідно візуально перевірити перед та після відновлення на наявність будь-яких сторонніх часток і/або зміни фізичних властивостей. У випадку, якщо будь-що з перерахованого спостерігається, вакцину не використовувати.

Техніка використання попереднь-наповненого шприца:

Тримайте шприц за циліндр, не за поршень

Відкрутіть кришечку шприца, повертаючи її проти годинникової стрілки

Щоб приєднати голку, з'єднайте втулку з адаптером Люер-Лок і поверніть на чверть оберту за годинниковою стрілкою, доки голка не буде повністю зафіксована

Не витягайте поршень з циліндру шприца. Якщо це сталось, не вводьте вакцину

Будь-який невикористаний препарат або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Безпека та ефективність застосування ІНФАНРИКС ГЕКСА дітям старше 3 років не встановлені. Даних немає.

Передозування.

Даних недостатньо.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Як і у випадку з вакциною ДТРа та комбінованими вакцинами, що містять ДТРа, повідомлялось про збільшення частоти місцевої реакції та лихоманки після бустерної вакцинації ІНФАНРИКС ГЕКСА порівняно з первинним курсом.

Реакції, які спостерігались, визначались з наступною частотою:

дуже часто: $\geq 1/10$

часто: $\geq 1/100 - < 1/10$

нечасто: $\geq 1/1000 - < 1/100$

рідко: $\geq 1/10000 - < 1/1000$

дуже рідко: $< 1/10000$

Нижчезазначені побічні реакції були рапортовані під час клінічних досліджень (дані отримані при імунізації більш ніж 16 000 пацієнтів) та у період *післяреєстраційного нагляду*.

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Нечасто	Інфекції верхніх дихальних шляхів
Порушення кровоносної та лімфатичної системи	Рідко	Лімфаденопатія ² , тромбоцитопенія ²
Порушення імунітету	Рідко	Анафілактичні реакції ² , анафілактоїдні реакції ² (включаючи кропив'янку) ² Алергічні реакції (включаючи свербіж)
Порушення метаболізму та живлення	Дуже часто	Втрата апетиту

Порушення психіки	Дуже часто	Безперервний крик, дратівливість, неспокій
	Часто	Нервозність
Порушення функції нервової системи	Дуже часто	Сонливість
	Рідко	Колапс або шокоподібний стан (гіпотонічно-гіпореспонсивний епізод) ²
	Дуже рідко	Судоми (з або без лихоманки)
Порушення дихання, функції органів грудної порожнини та середостіння	Невідомо	Кашель
	Рідко	Бронхіт, апное ² (див. розділ «Особливості застосування» щодо апное у передчасно народжених немовлят (≤ 28 тижнів гестації))
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Блювання, діарея
Порушення функції шкіри та підшкірних тканин	Рідко	Висипка, ангіоневротичний набряк ²
	Дуже рідко	Дерматит
Загальні порушення та патологічні реакції у місці ін'єкції	Дуже часто	Лихоманка $\geq 38^\circ\text{C}$, біль, почервоніння, місцева припухлість у місці ін'єкції (≤ 50 мм)
	Часто	Лихоманка $>39,5^\circ\text{C}$, патологічні реакції у місці ін'єкції, включаючи ущільнення, місцева припухлість у місці ін'єкції (>50 мм) ¹
	Нечасто	Дифузна припухлість кінцівки, куди зроблена ін'єкція, іноді з поширенням на прилеглі суглоби ¹ , втомлюваність.
	Рідко	Припухлість всієї кінцівки, в яку зроблено щеплення ^{1,2} , поширені реакції у вигляді припухлості ² , ущільнення у місці ін'єкції ² , везикули у місці ін'єкції ² .

¹ У дітей, яким були введені первинні дози ацелюлярної вакцини для профілактики кашлюку, ймовірність виникнення реакцій припухлості після введення бустерної дози, більша у порівнянні із такою після отримання цілюкклітинної вакцини для профілактики кашлюку. Ці реакції минають у середньому через 4 дні.

² Побічні реакції рапортовані у період *післяреєстраційного нагляду*

- Досвід взаємодії з іншими вакцинами:

Аналіз показників повідомлень про післяреєстраційне застосування вказує на потенційно збільшений ризик судом (з лихоманкою або без неї) та гіпотонічно-гіпореспонсивних епізодів при застосуванні ІНФАНРИКС ГЕКСА з пневмококовою полісахаридною кон'югованою адсорбованою 13-валентною вакциною (ПКВ13) у порівнянні із застосуванням лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА.

У клінічних дослідженнях, в яких деякі з щеплених отримали ІНФАНРИКС ГЕКСА одночасно з пневмококовою полісахаридною кон'югованою 7-валентною вакциною (ПКВ 7) в якості ревакцинації (4-ї) дози обох вакцин, повідомлялося про лихоманку ³ $38,0^\circ\text{C}$ у 43,4% дітей, які отримували ПКВ 7 з ІНФАНРИКС ГЕКСА в порівнянні з 30,5% дітей, які були щеплені тільки ІНФАНРИКС ГЕКСА. Лихоманка більше $39,5^\circ\text{C}$ спостерігалась у 2,6% і 1,5% дітей, які отримували ІНФАНРИКС ГЕКСА з або без ПКВ 7 відповідно, (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Випадки

лихоманки після одночасного введення двох вакцин під час введення первинного вакцинального комплексу були нижчими, ніж спостерігалось після проведення ревакцинації.

Дані інших клінічних досліджень показують однакову частоту виникнення лихоманки після одночасного застосування вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА з іншими пневмококовими полісахаридними кон'югованими вакцинами.

У клінічному дослідженні, в якому деякі з вакцинованих отримали бустерну дозу ІНФАНРИКС ГЕКСА одночасно з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи, спостерігалась лихоманка $\geq 38,0$ °C у 76,6% дітей, в порівнянні з 48% серед дітей, вакцинованих лише вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА та 74,7% серед дітей, вакцинованих лише вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи. Лихоманка вище 39,5 °C спостерігалась у 18% дітей, вакцинованих ІНФАНРИКС ГЕКСА одночасно з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи, в порівнянні з 3,3% серед дітей, вакцинованих лише вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА та 19,3% серед дітей, вакцинованих лише вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи (дивіться розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

• Безпека застосування вакцини у передчасно народжених дітей

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА вводили більше ніж 1000 передчасно народжених немовлят (гестаційного віку 24-36 тижнів) у дослідженнях при первинній вакцинації і більше ніж 200 передчасно народженим немовлятам в якості бустерної дози на другому році життя. У порівняльних дослідженнях спостерігалась аналогічна частота побічних реакцій у передчасно народжених та доношених новонароджених (див. розділ «Особливості застосування» щодо апное).

• Безпека застосування вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА немовлятам та дітям раннього віку, матері яких були щеплені вакциною АаКДП-М (вакциною проти кашлюку, дифтерії, правця зі зменшеним вмістом антигенів) протягом вагітності

У двох клінічних дослідженнях вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА застосовували понад 500 пацієнтам, матері яких були щеплені вакциною з АаКДП компонентом (n = 341) або плацебо (n = 346) протягом третього триместру вагітності (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Профіль безпеки вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА залишався незмінним незалежно від того який вплив мала або не мала вакцина з АаКДП компонентом після застосування протягом вагітності.

• Клінічний досвід використання вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА з вакциною для профілактики гепатиту В

У дуже рідкісних випадках спостерігалось виникнення таких побічних реакцій, як: алергічні реакції, схожі на сироваткову хворобу, параліч, нейропатія, неврит, гіпотензія, васкуліт,

червоний плаский лишай, поліморфна еритема, артрит, м'язова слабкість, синдром Гієна-Барре, енцефалопатія, енцефаліт, менінгіт. Причинно-наслідковий зв'язок між цими побічними реакціями та введенням вакцини не встановлений.

-

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 4 роки.

Дата закінчення терміну придатності вакцини зазначена на упаковці. Дата останнього можливого використання відповідає останньому дню вказаного місяця.

Умови зберігання.

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА необхідно зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. При транспортуванні слід дотримуватися рекомендованих умов зберігання.

DTPa-HBV-IPV суспензію та приготовлену для введення вакцину не можна заморожувати.

Не використовувати, якщо вакцина була заморожена.

Дані стабільності показують, що компоненти вакцини залишаються сталими при температурі до 25 °С протягом 72 годин. В кінці цього періоду вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА повинна бути використана або утилізована. Ці дані призначені для медичних працівників на випадок тимчасових коливань температурних умов.

Після відновлення вакцина має бути використана негайно. Однак стабільність була продемонстрована протягом до 8 годин при кімнатній температурі (21 °С).

Несумісність. Через відсутність досліджень сумісності вакцину не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці.

Упаковка.

Суспензія для ін'єкцій (DTPa-HBV-IPV) у попередньо наповненому одноразовому шприці, що містить монодозу препарату (0,5 мл), у комплекті з двома голками та флакон з ліофілізатом (Hib) для 1 дози, що змішуються перед використанням.

Дві голки, шприц та флакон герметично запаковані у пластиковий контейнер.

По 1 або по 10 пластикових контейнерів у картонній коробці.

Флакони і шприци виготовлені з нейтрального скла типу I, яке відповідає вимогам Європейської фармакопеї.

Кришечка та гумова пробка поршня попередньо наповненого шприца та пробка флакона виготовлені з синтетичної гуми.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія / GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Рю де л'Інстітю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія / Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart, Belgium.

Заявник та/або представник заявника.

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.