

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕКСАКСИМ®/ НЕХАХІМ

Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В рекомбінантна, поліомієліту інактивована та захворювань, спричинених *Haemophilus* типу *b*, кон'югована, адсорбована, рідка

Склад:

діючі речовини:

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (adsorbed) (DTaP-IPV-HB-Hib);

Одна доза вакцини¹ (0,5 мл) містить:

дифтерійний анатоксин $\geq 20 \text{ MO}^{2,4}$ (30 Lf)

правцевий анатоксин $\geq 40 \text{ MO}^{3,4}$ (10 Lf)

антигени *Bordetella pertussis*:

кашлюковий анатоксин 25 мкг

філаментний гемаглютинін 25 мкг

інактивований поліовірус⁵:

типу 1 (штам Mahoney) 29 D-одиниць⁶

типу 2 (штам MEF-1) 7 D-одиниць⁶

типу 3 (штам Saukett) 26 D-одиниць⁶

поверхневий антиген вірусу гепатиту В⁷ 10 мкг

полісахарид *Haemophilus influenzae* типу *b* 12 мкг

(полірибозилрибітол фосфат),

кон'югований з правцевим протеїном 22-36 мкг

¹ Адсорбована на гідроксиді алюмінію, гідратованому (відповідає 0,6 мг Al³).

² Як нижня межа довірчого інтервалу ($p = 0,95$) і не менше 30 МО як середнє значення

³ Як нижня межа довірчого інтервалу ($p = 0,95$)

⁴ Або еквівалентна активність, визначена оцінкою імуногенності.

⁵ Культивовані на клітинах *Vero*.

⁶ Кількості антигену строго збігаються з тими, що раніше були виражені в 40-8-32 одиницях D-антигену для вірусу типу 1, 2 і 3 відповідно, при вимірюванні іншим відповідним імунохімічним методом.

⁷ Отриманий на клітинах дріжджів *Hansenula polymorpha* за допомогою рекомбінантної ДНК-технології.

допоміжні речовини:

гідрофосфат динатрію, дигідрофосфат калію, трометамол, сахароза, незамінні амінокислоти, у тому числі L-фенілаланін, гідроксид натрію та/або оцтова кислота та/або хлористоводнева кислота (для корекції рівня рН), і вода для ін'єкцій.

У вакцині можуть бути присутні у слідовій кількості речовини, що використовуються в процесі виробництва: глутаральдегід, формальдегід, неоміцин, стрептоміцин та поліміксин В (див. розділ «Протипоказання»).

Допоміжна речовина з відомими властивостями:

фенілаланін - 85 мкг (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза).

Основні фізико-хімічні властивості: стерильна, каламутна з білуватим відтінком суспензія.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані протибактеріальні та противірусні вакцини.

Код АТХ J07CA09.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Імуногенність вакцини Гексаксим[®] у дітей віком понад 24 місяці в ході клінічних досліджень не вивчалася.

Імунна відповідь після первинної вакцинації

Імуногенність вакцини Гексаксим[®] оцінювали в клінічних дослідженнях у дітей віком від 6 тижнів. Немовлята були вакциновані двома дозами (у віці 3–5 місяців без вакцинації проти

гепатиту В відразу після народження) або трьома дозами курсу первинної вакцинації (в 6–10–14 тижнів з вакцинацією проти гепатиту В або без неї; 2–3–4 місяці без вакцинації проти гепатиту В відразу після народження; 2–4–6 місяців без вакцинації проти гепатиту В одразу після народження та з вакцинацією проти гепатиту В одразу після народження).

В дослідженнях імуногенності через місяць після останньої дози первинної вакцинації (2-ї або 3-ї дози залежно від застосованого графіка) у 97,6–100 % дітей був досягнутий серопротекторний рівень антитіл ($\geq 0,01$ МО/мл) проти дифтерії та у 100 % дітей – проти правця.

Після завершення первинної вакцинації 88–96,2 % немовлят були сероконвертовані (сероконверсія: мінімум 4-кратне підвищення титрів антитіл проти кашлюкового анатоксину (РТ) та антифіламентного гемаглютиніну (ФНА) у порівнянні з рівнями антитіл до вакцинації (до введення 1-ї дози)). Вакцинальна відповідь (якщо концентрація антитіл до вакцинації становить < 8 ОЕ/мл (одиниці (ELISA) імуноферментного аналізу/мл), концентрація антитіл після вакцинації повинна бути ≥ 8 ОЕ/мл, в іншому випадку концентрація антитіл після вакцинації повинна бути \geq рівня до вакцинації) цих антитіл становила 98,4–100 %.

Після первинної вакцинації щонайменше 99 % дітей, які були вакциновані 3-ма дозами і щонайменше 90,8 % дітей, які були вакциновані 2-ма дозами вакцини Гексаксим[®], мали серопротективні титри антитіл проти вірусів поліомієліту 1, 2 та 3 типів (≥ 8 у величині, зворотній до ступеня розведення в реакції серонейтралізації).

У 71,5 % (після двох первинних доз) і 98 % немовлят (після трьох первинних доз) було досягнуто рівня титрів антитіл до полірибозилрибітолфосфату (ПРФ (PRP)) $\geq 0,15$ мкг/мл.

Щонайменше у 95,7 % немовлят, які були щеплені 3 дозами вакцини Гексаксим[®] (без вакцинації проти гепатиту В одразу після народження), досягнуто титрів антитіл проти гепатиту В (анти-HBs) в концентрації ≥ 10 мМО/мл через місяць після останньої дози та у 97,2 % немовлят – після другої дози (при застосуванні 2-дозової схеми вакцинації та без вакцинації проти гепатиту В при народженні). Щонайменше у 99 % дітей, вакцинованих вакциною проти гепатиту В при народженні, досягнуто рівня антитіл до HBs ≥ 10 мМО/мл.

Імунна відповідь після бустерної вакцинації

Після бустерної вакцинації вакциною Гексаксим[®] у віці 11–12 місяців (після 2-дозового курсу первинної вакцинації у віці 3–5 місяців) та після бустерної вакцинації на другому році життя (після 3-дозового первинного курсу вакцинації у віці від 6 тижнів до 6 місяців) 97,2–100 % та 100 % дітей мали концентрацію захисних антитіл ($> 0,1$ МО/мл) проти дифтерії та правця відповідно. Усі діти досягли серопротекторних титрів антитіл проти всіх трьох типів поліовірусів (≥ 8 (1/розведення)). Рівень сероконверсії для антитіл до РТ та антитіл до ФНА становив відповідно 86–96,2 % та 94,3–99,4 %. Вакцинальна відповідь для антитіл до РТ та антитіл до ФНА становила 100 %. Від 93,5 % до 98,9 % всіх дітей досягли рівня титрів антитіл до антигену ПРФ $\geq 1,0$ мкг/мл. 99,7–100 % дітей з вакцинацією проти гепатиту В при народженні та 96,4–99,4 % – без вакцинації проти гепатиту В при народженні досягли концентрації антитіл до HBs ≥ 10 мМО/мл.

Імунна відповідь на антигени Ніб та кашлюку після введення 2 доз у віці 2 і 4 місяців

Імунна відповідь на антигени Ніб (ПРФ) і кашлюку (РТ і ФНА) оцінювалася після введення 2 доз у підгрупі пацієнтів, які отримували Гексаксим[®] (N = 148) у віці 2, 4 та 6 місяців. Імунна відповідь на антигени ПРФ, РТ і ФНА через 1 місяць після 2 доз, які вводилися у віці 2 і

4 місяців, була подібною до відповіді, яка спостерігалася через 1 місяць після 2-дозового курсу первинної вакцинації, який виконувався у віці 3 і 5 місяців: титри антитіл до ПРФ $\geq 0,15$ мкг/мл спостерігалися у 73,0 % осіб, вакцинальна відповідь на РТ – у 97,9 % осіб, вакцинальна відповідь на FNA – у 98,6 % осіб.

Стійкість імунної відповіді

Дослідження довгострокової стійкості антитіл, індукованих вакцинацією, після застосування різних графіків первинного курсу вакцинації у немовлят та дітей молодшого віку (первинна вакцинація у віці 6, 10 та 14 тижнів та бустерна вакцинація у віці 15–18 місяців з вакцинацією проти гепатиту В при народженні або без неї (в Південно-Африканській Республіці) та первинна вакцинація у віці 2, 4 та 6 місяців та бустерна вакцинація у віці 12–24 місяці з вакцинацією проти гепатиту В при народженні (Колумбія)) показали підтримання рівнів імунного захисту вище встановлених захисних рівнів антитіл для вакцинальних антигенів.

Рівні серопротекції (загальноприйняті сурогати для антитіл до РТ та FNA або кореляти захисту (інші компоненти)) у віці 4,5 року після вакцинації вакциною Гексаксим[®]:

антитіла до збудника дифтерії: 97-100 % ($\geq 0,01$ МО/мл) та у 57,2-75,3 % ($\geq 0,1$ МО/мл); антитіла до збудника правця: 100 % ($\geq 0,01$ МО/мл) і 80,0-89,5 % ($\geq 0,1$ МО/мл); антитіла до кашлюкового токсину РТ: 22,2-42,5 % (≥ 8 ОЕ/мл відповідають 4 LLOQ (нижній пороговий рівень кількісного визначення (2 ОЕ/мл) у імуноферментному аналізі); антитіла філаментного гемаглютиніну FNA: 85,6-93,8 % (≥ 8 ОЕ/мл); антитіла до HBs антигену: 73,3-96,1 % (≥ 10 мМО/мл).

Антитіла до збудника поліомієліту були проаналізовані лише в вищезазначеному дослідженні в Колумбії: рівень серопротекції (≥ 8 (1/розведення)) становив 99,5 % (антитіла до збудника поліомієліту 1 типу) та 100 % (антитіла до збудника поліомієліту 2 та 3 типів). Рівень антитіл до збудника поліомієліту не аналізувалися в дослідженні, що проводилось в Південно-Африканській Республіці (первинна вакцинація у віці 6, 10 та 14 тижнів та бустерна вакцинація у віці 15–18 місяців з вакцинацією проти гепатиту В при народженні або без неї) через проведення Національних днів щеплення з використанням ОПВ (оральної вакцини проти поліомієліту).

Стійкість імунних відповідей на компонент вакцини Гексаксим[®] проти гепатиту В оцінювалась в немовлят, яким вводили вакцину за двома різними схемами.

Після 2-дозового курсу первинної вакцинації немовлят у віці 3 та 5 місяців без щеплення проти гепатиту В одразу після народження, які у віці 11-12 місяців отримали бустерну дозу, 53,8 % дітей були серозахищеними (антитіла до HBsAg ≥ 10 мМО/мл) у віці 6 років і 96,7 % продемонстрували наявність анамнестичної відповіді після окремої дози вакцини проти гепатиту В.

Після первинної вакцинації, що складалась з однієї дози вакцини проти гепатиту В, введеної одразу після народження, та 3-дозового курсу у віці 2, 4 та 6 місяців без бустерної дози, 49,3 % дітей були серозахищеними (антитіла до HBsAg ≥ 10 мМО/мл) у віці 9 років і 92,8 % продемонстрували наявність анамнестичної відповіді після окремої дози вакцини проти гепатиту В.

Ці дані підтверджують наявність стійкої імунної пам'яті, що розвинулась в немовлят, які отримували вакцину Гексаксим[®].

Імунна відповідь на Гексаксим® у недоношених немовлят

Імунну відповідь на антигени вакцини Гексаксим® у недоношених (105) немовлят (гестаційний вік від 28 до 36 тижнів), у тому числі у 90 немовлят, матері яких були щеплені КДП-вакциною під час вагітності, та 15 немовлят, матері яких не були щеплені під час вагітності, оцінювали після 3-дозового первинного курсу вакцинації у віці 2, 3 та 4 місяців та отримання бустерної дози у віці 13 місяців.

Через місяць після первинної вакцинації всі пацієнти були серозахищені від дифтерії ($\geq 0,01$ МО/мл), правця ($\geq 0,01$ МО/мл) та поліомієліту типів 1, 2 та 3 (≥ 8 (1/розведення)); 89,8 % пацієнтів були серозахищені від гепатиту В (≥ 10 МО/мл), а 79,4 % - серозахищені від інвазивних захворювань, викликаних Hib ($\geq 0,15$ мкг/мл).

Через місяць після бустерної дози всі пацієнти були серозахищені від дифтерії ($\geq 0,1$ МО/мл), правця ($\geq 0,1$ МО/мл) та поліомієліту типів 1, 2 та 3 (≥ 8 (1/розведення)); 94,6 % пацієнтів були серозахищені від гепатиту В (≥ 10 МО/мл), а 90,6 % - серозахищені від інвазивних захворювань, викликаних Hib (≥ 1 мкг/мл).

Щодо кашлюку, то через місяць після первинної вакцинації у 98,7 % та 100 % пацієнтів утворились антитіла на рівні ≥ 8 ОЕ/мл до антигенів РТ та FНА відповідно. Через місяць після бустерної дози у 98,8 % пацієнтів утворилися антитіла на рівні ≥ 8 ОЕ/мл до обох антигенів РТ та FНА. Концентрація антитіл до кашлюку збільшилась у 13 разів після первинної вакцинації та у 6-14 разів після отримання бустерної дози.

Імунна відповідь на Гексаксим® у немовлят, матері яких були щеплені КДП-вакциною під час вагітності

Імунні відповіді на антигени вакцини Гексаксим® у доношених (109) та недоношених (90) немовлят, матері яких були щеплені КДП-вакциною під час вагітності (між 24 та 36 тижнями вагітності), оцінювались після 3-дозового первинного курсу вакцинації у віці 2, 3 та 4 місяців та після отримання бустерної дози у віці 13 (недоношені немовлята) або 15 (недоношені немовлята) місяців.

Через місяць після первинної вакцинації всі пацієнти були серозахищені від дифтерії ($\geq 0,01$ МО/мл), правця ($\geq 0,01$ МО/мл) та поліомієліту типів 1 та 3 (≥ 8 (1/розведення)); 97,3 % пацієнтів були серозахищені від поліовірусу типу 2 (≥ 8 (1/розведення)); 94,6 % пацієнтів були серозахищені від гепатиту В (≥ 10 МО/мл), а 88,0 % - від інвазивних захворювань, викликаних Hib ($\geq 0,15$ мкг/мл).

Через місяць після отримання бустерної дози всі пацієнти були серозахищені від дифтерії ($\geq 0,1$ МО/мл), правця ($\geq 0,1$ МО/мл) та поліомієліту типів 1, 2 та 3 (≥ 8 (1/розведення)); 93,9 % пацієнтів були серозахищені від гепатиту В (≥ 10 МО/мл), а 94,0 % - серозахищені від інвазивних захворювань, викликаних Hib (≥ 1 мкг/мл).

Щодо кашлюку, то через місяць після первинної вакцинації у 99,4 % та 100 % пацієнтів утворились антитіла на рівні ≥ 8 ОЕ/мл до антигенів РТ та FНА відповідно. Через місяць після отримання бустерної дози у 99,4 % пацієнтів утворилися антитіла на рівні ≥ 8 ОЕ/мл до обох антигенів РТ та FНА. Концентрація антитіл до кашлюку збільшилась у 5-9 разів після первинної вакцинації та у 8-19 разів після отримання бустерної дози.

Імунна відповідь на вакцину Гексаксим® в немовлят, які мали ризик зараження ВІЛ-інфекцією

Імунні відповіді на антигени вакцини Гексаксим® у 51 немовляти, які мали ризик зараження ВІЛ-інфекцією (9 інфікованих та 42 неінфікованих), оцінювались після 3-дозового курсу первинної вакцинації у віці 6, 10 та 14 тижнів та бустерної дози у віці від 15 до 18 місяців.

Через місяць після первинної вакцинації всі немовлята були серозахищені від дифтерії ($\geq 0,01$ МО/мл), правця ($\geq 0,01$ МО/мл), вірусу поліомієліту типів 1, 2 та 3 (≥ 8 (1/розведення)), гепатиту В (≥ 10 МО/мл) та більш ніж 97,6 % — від інвазивних захворювань, викликаних Ніб ($\geq 0,15$ мкг/мл).

Через місяць після бустерної дози всі пацієнти були серозахищені від дифтерії (0,1 МО/мл), правця ($\geq 0,1$ МО/мл), вірусу поліомієліту типів 1, 2 та 3 (≥ 8 (1/розведення)), гепатиту В (≥ 10 МО/мл) та більш ніж 96,6 % — від інвазивних захворювань, викликаних Ніб (≥ 1 мкг/мл).

Що стосується кашлюку, то через місяць після первинної вакцинації у 100 % пацієнтів утворилися антитіла на рівні ≥ 8 ОЕ/мл до антигенів кашлюкового анатоксину (РТ) та антифіламентного гемаглютиніну (FHA). Через місяць після бустерної дози у 100 % пацієнтів утворилися антитіла на рівні ≥ 8 ОЕ/мл до антигенів РТ та FHA. Рівень сероконверсії, визначений як мінімальне 4-кратне збільшення порівняно з рівнем перед вакцинацією (перед дозою 1), становив 100 % у ВІЛ-інфікованій групі стосовно антитіл до кашлюкового анатоксину та антитіл до філаментного гемаглютиніну, 96,6 % стосовно антитіл до кашлюкового анатоксину та 89,7 % стосовно антитіл до філаментного гемаглютиніну у групі неінфікованих немовлят.

Ефективність та результативність захисту від кашлюку

Ефективність вакцинації антигенами ацелюлярного компонента кашлюку (аК), що містяться у вакцині Гексаксим®, для профілактики найбільш тяжкої, типової (за визначенням ВОЗ) форми кашлюку (≥ 21 день пароксизмального кашлю) задокументована за результатами рандомізованого подвійно-сліпого дослідження, в якому немовлята отримували 3-дозовий курс первинної вакцинації за допомогою аКДП вакцини у країні з високою ендемічною захворюваністю (Сенегал). У цьому дослідженні було виявлено необхідність застосування бустерної дози вакцини дітям молодшого віку, починаючи з 6-тижневого віку.

У 10-річному національному обсерваційному дослідженні, яке проводили у Швеції та під час якого п'ятивалентну аКДП-ІПВ/Ніб вакцину вводили за схемою у 3, 5 і 12 місяців, було продемонстровано довгострокову здатність антигенів ацелюлярного компонента кашлюку (аК), що містяться у вакцині Гексаксим®, зменшувати захворюваність на кашлюк та контролювати захворювання на кашлюк дітей. Результати довгострокового спостереження показали різке зниження захворюваності на кашлюк після введення другої дози вакцини незалежно від того, яку саме вакцину застосовували.

Ефективність захисту від інвазивних інфекцій, викликаних Ніб (*Haemophilus influenzae* типу b)

Ефективність вакцинації проти інвазивних захворювань, викликаних Ніб, шляхом використання комбінованих аКДП і Ніб вакцин (п'ятивалентних та шестивалентних, у тому числі вакцин, які містять антиген Ніб вакцини Гексаксим®) була продемонстрована у Німеччині в ході тривалого (з 5-річним періодом спостереження) дослідження післяреєстраційного нагляду. Ефективність вакцинації становила 96,7 % після курсу первинної вакцинації і 98,5 % після введення бустерної дози (незалежно від первинної вакцинації).

Фармакокінетика.

Не досліджувалась.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Гексаксим® (аКДП-ІПВ-ГВ-НіВ вакцина) показаний для первинної та бустерної вакцинації немовлят і дітей молодшого віку, починаючи з 6-тижневого віку, для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В, поліомієліту та інвазивних захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b (НіВ).

Вакцину слід використовувати згідно з офіційними рекомендаціями нормативних документів щодо проведення профілактичних щеплень, діючих на території України.

Протипоказання.

Анафілактична реакція в анамнезі на попереднє введення вакцини Гексаксим®.

Гіперчутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад», до залишкових речовин, які можуть знаходитися в препараті у слідових кількостях (глутаральдегід, формальдегід, неоміцин, стрептоміцин та поліміксин В), до будь-якої вакцини проти кашлюку або на попереднє введення вакцини Гексаксим® або вакцини, що містить такі самі діючі компоненти або складові.

Потрібно відкласти імунізацію у осіб з помірними або важкими гострими гарячковими захворюваннями або інфекцією. Наявність легких інфекцій та/або невеликого підвищення температури тіла не повинні бути приводом для відкладання щеплення.

Щеплення вакциною Гексаксим® протипоказане особам, у яких виникла енцефалопатія нез'ясованої етіології протягом 7 днів після попереднього щеплення вакциною, що містила кашлюковий компонент (цільноклітинний або ацелюлярний). За таких умов вакцинацію проти кашлюку слід припинити і курс вакцинації необхідно продовжити вакциною проти дифтерії, правця, гепатиту В, поліомієліту та НіВ-інфекції.

Вакцину проти кашлюку не слід вводити особам з неконтрольованим неврологічним розладом або неконтрольованою епілепсією до призначення належного лікування цього стану, нормалізації стану пацієнта та поки користь від такого щеплення буде однозначно переважати ризику.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гексаксим® можна застосовувати одночасно з пневмококовою полісахаридною кон'югованою вакциною, вакцинами для профілактики кору, паротиту, краснухи (MMR), вакцинами проти вітряної віспи, ротавірусними вакцинами, кон'югованою вакциною проти менінгококу С або з кон'югованою вакциною проти менінгококу груп А, С, W-135 та Y, оскільки не було виявлено клінічно значущого впливу на утворення антитіл до кожного з введених антигенів.

Якщо розглядається питання про одночасне введення з іншою вакциною, щеплення цими вакцинами має виконуватися у різні ділянки тіла.

Гексаксим® не можна змішувати з будь-якими іншими вакцинами або іншими лікарськими засобами, призначеними для парентерального введення.

Не надходило жодних повідомлень про випадки клінічно значущої взаємодії з іншими лікарськими засобами або біологічними продуктами, за винятком проведення імуносупресивної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на результати лабораторних аналізів: див. розділ «Особливості застосування».

Перед щепленням необхідно попередити лікаря про прийом будь-яких медикаментів (у тому числі безрецептурних).

Особливості застосування.

Відстеження

З метою покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко фіксувати назву та номер серії введеного лікарського засобу в медичній документації при проведенні щеплень.

Перед введенням вакцини попередньо наповнений шприц або флакон необхідно струсити до отримання однорідної, каламутної з білуватим відтінком суспензії. Забір дози (0,5 мл) із флакона здійснюють за допомогою шприца для ін'єкцій.

Суспензію перед введенням необхідно візуально оглянути. У разі наявності будь-яких сторонніх домішок і/або зміни зовнішнього вигляду цей попередньо наповнений шприц або флакон слід знищити.

У разі використання шприців без під'єднаної голки, голку слід щільно прикріпити до шприца, обертаючи її на одну чверть кола.

Залишки вакцини або невикористані матеріали необхідно знищити згідно з діючими вимогами щодо утилізації біологічних відходів.

Гексаксим® не забезпечує захисту від захворювань, викликаних іншими збудниками, окрім *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, вірусу гепатиту В, вірусу поліомієліту та *Haemophilus influenzae* типу *b*. Однак можна очікувати, що таке щеплення буде попереджувати розвиток гепатиту D (обумовлений дельта-агентом), оскільки гепатит D не виникає за відсутності в організмі вірусу гепатиту В.

Гексаксим® не забезпечує захисту від інфекцій печінки, викликаних вірусами гепатиту А, гепатиту С та гепатиту Е, або від інших печінкових патогенів.

У зв'язку з тривалим інкубаційним періодом гепатиту В можливо, що на момент щеплення в організмі буде присутня нерозпізнана інфекція, викликана збудником гепатиту В. У таких випадках ця вакцина не може попередити розвиток гепатиту В.

Гексаксим® не забезпечує захисту від інфекційних захворювань, викликаних іншими типами *Haemophilus influenzae*, або від менінгіту іншої етіології.

Пацієнти повинні перебувати під медичним наглядом протягом 30 хвилин після введення вакцини.

Перш ніж виконувати щеплення

Потрібно відкласти імунізацію осіб з помірними або тяжкими гострими гарячковими захворюваннями або інфекцією. Наявність легких інфекцій та/або невеликого підвищення температури тіла не повинні бути приводом для відкладання щеплення.

Перед щепленням необхідно вивчити медичний анамнез пацієнта (особливо щодо попередніх вакцинацій та можливих побічних реакцій на них). Необхідно ретельно зважити доцільність застосування вакцини Гексаксим® пацієнтам, в анамнезі яких є серйозні або тяжкі реакції, що виникли у перші 48 годин після введення будь-якої вакцини з подібними складовими.

Перш ніж вводити ін'єкційним шляхом будь-який біологічний медичний продукт, особа, яка відповідає за введення вакцини, повинна вжити всіх необхідних запобіжних заходів для запобігання виникненню алергічних або будь-яких інших реакцій. Як і у разі застосування будь-якої вакцини, що вводиться ін'єкційно, завжди має бути доступним належне лікування та нагляд за пацієнтом на випадок можливого розвитку анафілактичної реакції після введення вакцини.

Якщо відомо, що після отримання пацієнтом будь-якої вакцини з кашлюковим компонентом виникало будь-яке з перелічених нижче явищ, необхідно ретельно зважити рішення про подальше введення доз вакцини з кашлюковим компонентом:

- температура тіла ≥ 40 °C протягом 48 годин після вакцинації, за винятком випадків, коли наявна інша ідентифікована причина;
- колапс або шокподібний стан (гіпотонічно-гіпореспонсивний синдром) протягом 48 годин після вакцинації;
- тривалий невгамовний плач протягом ≥ 3 годин впродовж 48 годин після вакцинації;
- судоми, з підвищенням температури або без, які виникли протягом 3 днів після вакцинації.

Можливі деякі обставини, за яких потенційна користь буде перевищувати можливі ризики, наприклад висока захворюваність на кашлюк у популяції.

Наявність в анамнезі фебрильних судом, наявність у родинному анамнезі судом або синдрому раптової смерті немовляти не є протипоказаннями до застосування вакцини Гексаксим®. За особами, в анамнезі яких є фебрильні судоми, необхідно здійснювати ретельний нагляд після щеплення, оскільки такі побічні реакції можуть виникати протягом 2-3 днів після вакцинації.

Якщо у пацієнта після отримання попередньої вакцини, яка містила правцевий анатоксин, розвинувся синдром Гійєна - Барре або плечовий неврит, рішення про подальше застосування будь-якої вакцини, що містить правцевий анатоксин, слід приймати на основі ретельної оцінки потенційної користі та можливих ризиків вакцинації, наприклад, з огляду на те, був повністю проведений курс первинної вакцинації чи ні. Вакцинація звичайно виправдана у разі неповного курсу первинної вакцинації (наприклад, якщо введено менше ніж три дози вакцини).

Імуногенність цієї вакцини може зменшуватися, якщо пацієнт отримує імуносупресивну терапію або має імунодефіцит. Рекомендується зачекати до закінчення такої терапії або зникнення захворювання, перш ніж проводити вакцинацію. Однак вакцинацію осіб з хронічним імунодефіцитом, наприклад з інфекцією ВІЛ, рекомендується виконувати, навіть якщо відповідь антитіл може бути обмеженою.

Особливі групи пацієнтів

Доступні дані щодо імуногенності у 105 недоношених немовлят. Ці дані підтверджують застосування вакцини Гексаксим® недоношеним дітям. Як і очікувалося, у недоношених немовлят спостерігалася нижча імунна відповідь на деякі антигени при непрямому порівнянні з такою у доношених немовлят, хоча серопротективних рівнів було досягнуто (див. розділ «Фармакодинаміка»). У клінічних випробуваннях даних з безпеки застосування недоношеним немовлятам (народжених у термін ≤ 37 тижнів гестації) не збирали.

При проведенні курсу первинної вакцинації слід враховувати потенційний ризик розвитку апное та необхідність моніторингу дихальної функції впродовж 48-72 годин у дуже недоношених немовлят (народжених у термін ≤ 28 тижнів гестації), особливо у дітей із незрілістю дихальної системи в анамнезі. Оскільки користь від вакцинації в цій групі немовлят є високою, вакцинацію не слід скасовувати або відкладати.

Варіанти імунної відповіді на вакцину залежно від генетичного поліморфізму не вивчалися.

У осіб з хронічною нирковою недостатністю спостерігається недостатня відповідь на імунізацію проти гепатиту В. Для таких пацієнтів слід зважити доцільність введення додаткових доз вакцини проти гепатиту В залежно від рівнів антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (анти-HBsAg).

Дані про імуногенність в немовлят, які мали ризик зараження ВІЛ-інфекцією (інфіковані та неінфіковані), показали, що вакцина Гексаксим® є імуногенною для потенційно імунодефіцитної популяції немовлят, які мали ризик зараження ВІЛ-інфекцією, незалежно від їхнього ВІЛ-статусу при народженні (див. розділ «Фармакодинаміка»). Жодних специфічних проблем з безпеки в цій популяції не спостерігалось.

Запобіжні заходи при застосуванні

Не слід вводити препарат внутрішньосудинно, внутрішньошкірно або підшкірно.

Як і всі вакцини для ін'єкційного введення, цю вакцину слід з обережністю застосовувати особам з тромбоцитопенією або з порушеннями згортання крові, оскільки у таких пацієнтів після виконання внутрішньом'язової ін'єкції може виникнути кровотеча.

Після будь-якої вакцинації або навіть перед нею може виникнути синкопе як психогенна реакція на введення голки. Потрібно вжити відповідних заходів, щоб запобігти травмам унаслідок непритомності та усунути синкопальні реакції.

Вплив на результати лабораторних аналізів

Оскільки антиген Ніб, який є капсульним полісахаридом, екскретується з сечею, протягом 1-2 тижнів після вакцинації можливий позитивний результат аналізу сечі на цей збудник. Для підтвердження наявності Ніб-інфекції в цей період необхідно виконувати інші аналізи.

Гексаксим® містить фенілаланін, калій та натрій

Гексаксим® містить 85 мкг фенілаланіну на кожні 0,5 мл дози. Фенілаланін може бути шкідливим для осіб з фенілкетонурією (ФКУ) – рідкісним генетичним розладом, за якого відбувається накопичення фенілаланіну, оскільки організм не здатен виводити його належним чином.

Гексаксим® містить менше 1 ммоль калію (39 мг) та менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній дозі, тобто препарат практично вільний від калію та натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Не застосовується. Ця вакцина не призначається жінкам репродуктивного віку.

Годування груддю

Не застосовується. Ця вакцина не призначається жінкам репродуктивного віку.

Фертильність

Не застосовується. Ця вакцина не призначається жінкам репродуктивного віку.

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

Не застосовується.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Первинна вакцинація

Курс первинної вакцинації складається з 2 доз (які вводять з інтервалом не менше ніж 8 тижнів) або 3 доз (які вводять з інтервалом не менше ніж 4 тижні) відповідно до офіційних рекомендацій.

При цьому можна використовувати усі схеми вакцинації, в тому числі Розширену програму імунізації ВООЗ (EPI) зі щепленням у віці 6, 10, 14 тижнів, незалежно від того, вводили дитині дозу вакцини проти гепатиту В одразу після народження чи ні.

У разі введення дитині дози вакцини проти гепатиту В одразу після народження:

- Гексаксим® можна використовувати для введення додаткових доз вакцини проти гепатиту В, починаючи з 6-тижневого віку. Якщо друга доза вакцини проти гепатиту В має бути введена раніше цього віку, необхідно використовувати моновалентну вакцину проти гепатиту В.

- Вакцину Гексаксим® можна застосовувати в змішаних схемах імунізації

гексавалентною/пентавалентною/гексавалентною комбінованими вакцинами згідно з офіційними рекомендаціями.

Бустерна вакцинація (ревакцинація)

Після 2-дозового курсу первинної вакцинації вакциною Гексаксим® необхідно ввести одну бустерну дозу препарату.

Після 3-дозового курсу первинної вакцинації вакциною Гексаксим® слід ввести одну бустерну дозу препарату.

Бустерні дози потрібно вводити не раніше ніж через 6 місяців після останньої дози курсу первинної вакцинації з дотриманням вимог офіційно затверджених нормативних документів щодо проведення профілактичних щеплень, діючих на території України. Необхідно ввести як мінімум одну дозу вакцини Ніб.

Крім того, якщо вакцинацію проти гепатиту В не виконали одразу після народження, необхідно ввести бустерну дозу вакцини проти гепатиту В. Для цієї бустерної вакцинації можна використовувати вакцину Гексаксим®.

Якщо вакцинацію проти гепатиту В виконували одразу після народження, після 3-дозової схеми первинної вакцинації як бустерну вакцину можна використовувати Гексаксим® або п'ятивалентну аКДП-ІПВ/Ніб вакцину.

Гексаксим® можна застосовувати як бустерну вакцину особам, які раніше отримували щеплення іншою шестивалентною вакциною або п'ятивалентною аКДП-ІПВ/Ніб вакциною у комбінації з моновалентною вакциною проти гепатиту В.

Після вакцинації у віці 6, 10, 14 тижнів згідно з рекомендаціями ЕРІ ВООЗ слід вводити бустерну дозу:

- як мінімум необхідно ввести одну бустерну дозу поліовакцини;
- якщо вакцинацію проти гепатиту В не виконали одразу після народження, необхідно ввести бустерну дозу вакцини проти гепатиту В;
- вакцину Гексаксим® можна використовувати для бустерної вакцинації.

При проведенні імунізації на території України щодо схеми застосування, протипоказань та взаємодії з іншими лікарськими засобами слід керуватися діючими наказами МОЗ України щодо проведення профілактичних щеплень.

Щеплення проводить медичний персонал у кабінетах щеплень лікувально-профілактичних закладів.

Спосіб застосування

Щеплення необхідно виконувати шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Рекомендованими місцями для ін'єкції є передньолатеральна поверхня верхньої частини стегна (бажано) у немовлят та дітей молодшого віку, починаючи з 6-тижневого віку, або дельтоподібний плечовий м'яз у дітей старшого віку, починаючи з 15-місячного віку (у цю ділянку вакцину можна вводити з 15-місячного віку).

Діти.

Безпечність та ефективність застосування препарату Гексаксим® дітям віком до 6 тижнів наразі не встановлені. Дані з цього приводу відсутні.

Також немає даних щодо застосування цього препарату дітям старшого віку (див. розділи «Побічні реакції» та «Імунологічні і біологічні властивості»).

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялося.

Побічні реакції.

а) Зведені дані щодо профілю безпеки препарату

В ході клінічних досліджень у осіб, які отримували Гексаксим®, найбільш часто спостерігалися такі реакції, як біль у місці ін'єкції, дратівливість, плач та еритема в місці ін'єкції.

Після введення першої дози спостерігалася дещо вища очікувана реактогенність у порівнянні з наступними дозами.

Безпечність застосування вакцини Гексаксим® дітям віком понад 24 місяців ході клінічних досліджень не вивчалася.

б) Табличний перелік побічних реакцій

Для класифікації побічних реакцій було використано такі умовні позначення:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

Побічні реакції, зареєстровані в ході клінічних досліджень та у період післяреєстраційного спостереження

Система-Орган-Клас	Частота	Побічні реакції
Розлади з боку імунної системи	Нечасто	Реакція гіперчутливості
	Рідко	Анафілактична реакція*
Метаболічні та аліментарні розлади	Дуже часто	Відсутність апетиту (зниження апетиту)

Розлади з боку нервової системи	Дуже часто	Плач, сонливість
	Часто	Анормальний плач (тривалий плач)
	Рідко	Судоми з підвищенням температури тіла або без підвищення температури*
	Дуже рідко	Гіпотонічні реакції або гіпотонічно-гіпореспонсивний синдром
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Блювання
	Часто	Діарея
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Рідко	Висип
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Дуже часто	Біль у місці ін'єкції, еритема у місці ін'єкції, набряк у місці ін'єкції Дратівливість Гіпертермія (підвищення температури тіла $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Часто	Ущільнення в місці ін'єкції
	Нечасто	Утворення вузла в місці ін'єкції Гіпертермія (підвищення температури тіла $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Рідко	Обширний набряк кінцівок [†]

* Небажані реакції, зареєстровані за даними спонтанних повідомлень.

† Див. розділ (с).

с) Опис окремих небажаних реакцій

Обширний набряк кінцівки. Повідомлялося про обширні реакції в місці ін'єкції (> 50 мм) у дітей, включаючи обширне набрякання кінцівки, яке може поширитися з місця ін'єкції за межі одного або двох прилеглих суглобів. Ці реакції розпочинаються у перші 24-72 години після вакцинації, можуть супроводжуватися такими симптомами, як еритема, місцеве підвищення температури шкіри, чутливість чи біль в місці ін'єкції, і зникають самостійно протягом 3-5 днів. Ризик їхнього розвитку залежить від кількості попередніх доз вакцин, що містять ацелюлярний кашлюковий компонент, при цьому більш високий ризик характерний після 4-ї дози.

d) Потенційні побічні реакції (тобто побічні реакції, які не спостерігалися саме після щеплення вакциною Гексаксим[®], але повідомлялися після застосування інших вакцин, які містять один компонент або більше, що входять до складу вакцини Гексаксим[®]).

Розлади з боку нервової системи

- Повідомлялося про випадки розвитку плечового невриту та синдрому Гійєна - Барре після застосування вакцини з вмістом правцевого анатоксину.

- Повідомлялося про випадки розвитку периферичної нейропатії (полірадикулоневриту, паралічу лицьового нерва), невриту зорового нерва, демієлінізації у центральній нервовій системі, демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи (розсіяний склероз) після застосування вакцини з вмістом антигену гепатиту В.

- Енцефалопатія/енцефаліт.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння

Апноє у глибоко недоношених немовлят (народжених у термін ≤ 28 тижнів гестації) (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади та реакції в місці введення

Після щеплення вакцинами, які містять антиген *Haemophilus influenzae* типу b, можуть виникати набрякові реакції, що поширюються на одну або дві нижні кінцівки. Ця реакція переважно спостерігається після першої ін'єкції і триває протягом перших декількох годин після щеплення. Симптоми, асоційовані з цією реакцією, можуть включати: ціаноз, почервоніння, транзиторну пурпуру і тривалий плач. Усі ці явища мають зникнути самостійно і без наслідків протягом 24 годин.

Звітність про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції у період після реєстрації лікарського засобу є важливим заходом. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення «користь/ризик» при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою системи повідомлень про побічні реакції в Україні.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C (у холодильнику). Не заморожувати.

Захищати від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Дані стабільності свідчать, що компоненти вакцини залишаються стабільними при температурах до 25 °C протягом 72 годин. У кінці цього періоду Гексаксим[®] слід або використати, або викинути. Ці дані наводяться лише з метою надати медичним працівникам інструкції на випадок тимчасових відхилень температури.

Несумісність.

У зв'язку з відсутністю досліджень сумісності цю вакцину не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) в попередньо заповнених шприцах з 1-єю (або 2-ма) окремими голками, по 1 шприцу в картонній упаковці.

Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) в попередньо заповнених шприцах з 1-єю (або 2-ма) окремими голками, по 1 шприцу в стандартно-експортній упаковці, яка міститься у картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) в попередньо заповнених шприцах з 1-єю (або 2-ма) окремими голками, по 10 шприців в картонній упаковці.

Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) в попередньо заповнених шприцах з 1-єю (або 2-ма) окремими голками, по 10 шприців в стандартно-експортній упаковці, яка міститься у картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) у флаконах, по 10 флаконів у картонній упаковці.

Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) у флаконах, по 10 флаконів в стандартно-експортній упаковці, яка міститься у картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Санофі Пастер, Франція.

Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їхньої діяльності.

1541 авеню Марсель Мер'є, 69280 Марсі л'Етуаль, Франція.

Парк Індастріель д'Інкарвіль, 27100 Валь-де-Рой, Франція.

Будівля 5, Кампона Утца 1, Будапешт ХХІІ, 1225, Угорщина.

Заявник.

Санофі Пастер.

Місцезнаходження заявника.

14 Еспас Анрі Валле 69007 Ліон, Франція.