

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hexacima, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Hexacima, injekční suspenze

Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární komponenta), hepatitidě B (rDNA), poliomyelitidě (inaktivovaná) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (adsorbovaná).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka¹ (0,5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum	ne méně než 20 mezinárodních jednotek (IU) ²
Tetani anatoxinum	ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU) ²
Antigeny <i>Bordetelly pertussis</i>	
Pertussis anatoxinum	25 mikrogramů
Haemagglutininum filamentosum	25 mikrogramů
Virus Poliomyelitidis (inaktivovaný) ³	
typus 1 (Mahoney)	40 D jednotek antigenu ⁴
typus 2 (MEF-1)	8 D jednotek antigenu ⁴
typus 3 (Saukett)	32 D jednotek antigenu ⁴
Antigenum tegiminis hepatitidis B ⁵	10 mikrogramů
Polyribosylribitolu phosphas haemophili influenzae B (Polyribosylribitolu phosphas)	12 mikrogramů
conjugata cum tetani anatoxinum	22-36 mikrogramů

¹ adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý (0,6 mg Al³⁺)

² jako spodní mez spolehlivosti (p= 0,95)

³ pomnoženo na Vero buňkách

⁴ nebo ekvivalentní množství antigenu stanovené vhodnou imunochemickou metodou

⁵ vyrobeno rekombinantní DNA technologií v kvasinkových buňkách *Hansenula polymorpha*

Vakcína může obsahovat stopová množství glutaraldehydu, formaldehydu, neomycinu, streptomycinu a polymyxinu B, které se používají během výrobního procesu (viz bod 4.3).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Hexacima je bělavá, zakalená suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) je indikována k základnímu očkování a přeočkování kojenců a batolat ve věku od šesti týdnů proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, dětské obrně a invazivním onemocněním způsobeným bakterií *Haemophilus influenzae* typu b (Hib).

Použití této vakcíny musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Základní očkování:

Základní očkování sestává ze dvou dávek (s intervalem nejméně 8 týdnů) nebo tří dávek (s intervalem nejméně 4 týdny) v souladu s oficiálními doporučeními.

Jsou možná všechna očkovací schémata, včetně Rozšířeného programu imunizace WHO (WHO Expanded Program on Immunisation, EPI) v 6., 10., 14. týdnu bez ohledu na to, zda byla při narození provedena vakcinace proti hepatitidě B.

Jestliže je při narození podána první dávka vakcíny proti hepatitidě B, může být vakcína Hexacima použita k podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B od věku 6 týdnů. Pokud se druhá dávka vakcíny proti hepatitidě B podává před dosažením tohoto věku, je nutné použít monovalentní vakcínu proti hepatitidě B.

Pokud byla podána vakcína proti hepatitidě B při narození, lze použít k základnímu očkování dítěte vakcínu Hexacima a pentavalentní vakcínu DTaP-IPV/Hib v sekvenčním schématu hexavalentní / pentavalentní / hexavalentní v souladu s oficiálními doporučeními.

Přeočkování:

Po 2-dávkovém základním očkování vakcínou Hexacima musí být provedeno přeočkování.

Po 3-dávkovém základním očkování vakcínou Hexacima má být provedeno přeočkování.

Přeočkování mají být provedena nejméně 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a v souladu s oficiálními doporučeními. Minimálně musí být podána vakcína s Hib složkou.

Dále:

Nedošlo-li k očkování vakcínou proti hepatitidě B při narození, je přeočkování vakcínou proti hepatitidě B nezbytné. K přeočkování může být použita vakcína Hexacima.

Po 3-dávkovém očkování vakcínou Hexacima podle očkovacího schématu WHO EPI (v 6., 10., 14. týdnu) a nedošlo-li k očkování vakcínou proti hepatitidě B při narození, musí být provedeno přeočkování vakcínou proti hepatitidě B. Minimálně má být podána vakcína proti poliomyelitidě. K přeočkování může být použita vakcína Hexacima.

Pokud byla vakcína proti hepatitidě B při narození podána, může být k přeočkování použita vakcína Hexacima nebo pentavalentní DTaP-IPV/Hib vakcína, a to po 3-dávkovém základním očkování.

Vakcína Hexacima může být použita k přeočkování osob, které byly již dříve očkovány jinou hexavalentní vakcínou nebo pentavalentní vakcínou DTaP-IPV/Hib společně s monovalentní vakcínou proti hepatitidě B.

Další pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Hexacima u kojenců mladších než 6 týdnů nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Žádné údaje nejsou k dispozici u starších dětí (viz body 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Imunizace musí být provedena intramuskulární (IM) injekcí. Doporučené místo vpichu je přednostně anterolaterální horní část stehna a deltový sval u starších dětí (možno od věku 15 měsíců).

Pokyny k zacházení s přípravkem viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Anafylaktická reakce po předchozím podání vakcíny Hexacima v anamnéze.

Přecitlivělost na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na stopová množství glutaraldehydu, formaldehydu, neomycinu, streptomycinu a polymyxinu B, na jakoukoli vakcínu proti pertusi nebo přecitlivělost po předchozím podání vakcíny Hexacima nebo vakcíny obsahující stejné látky nebo složky.

Podání vakcíny Hexacima je kontraindikováno u osob, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku (celobuněčnou nebo acelulární vakcínou proti pertusi) vyskytla encefalopatie neznámé etiologie.

V takových případech se musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti difterii, tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib.

Vakcína proti pertusi by neměla být podávána osobám, které trpí nekontrolovanými neurologickými poruchami nebo nekontrolovanou epilepsií, a to dokud není stanoven léčebný režim, není stabilizován stav a pokud přínosy vakcinace jednoznačně nepřevažují nad riziky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hexacima nechrání proti infekci vyvolané jinými patogeny, než jsou *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitidy B, poliovirus nebo *Haemophilus influenzae* typu b. Nicméně lze předpokládat, že očkování ochrání i proti infekci hepatitidou D, protože se hepatitida D (vyvolaná delta agens) při absenci infekce hepatitidy B nevyskytuje.

Hexacima nechrání proti nákaze hepatitidou způsobenou jinými patogeny, jako jsou viry hepatitidy A, hepatitidy C a hepatitidy E nebo jinými patogeny jater.

Vzhledem k dlouhé inkubační době hepatitidy B je v době očkování možná přítomnost nezjištěné infekce hepatitidy B. V takových případech nemusí vakcína ochránit před infekcí virem hepatitidy B.

Hexacima nechrání proti infekčním onemocněním způsobeným jinými typy *Haemophilus influenzae* ani proti meningitidě jiného původu.

Před imunizací

Očkování má být odloženo u osob se středně závažným až závažným akutním horečnatým onemocněním nebo infekcí. Přítomnost mírné infekce a/nebo zvýšené teploty však není důvodem k odkladu očkování.

Před zahájením očkování je třeba sestavit podrobnou anamnézu (zejména s ohledem na předchozí očkování a na možný výskyt nežádoucích účinků). Podání vakcíny Hexacima je nutné pečlivě zvážit u osob, které mají v anamnéze závažné nebo těžké reakce do 48 hodin po předchozím injekčním podání vakcíny obsahující podobné složky.

Před injekčním podáním jakékoli biologické látky musí osoba odpovědná za podání učinit veškerá preventivní opatření k prevenci alergických nebo jiných reakcí. Stejně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzniku anafylaktické reakce.

Jestliže dojde po aplikaci vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsanych reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují:

- Horečka ≥ 40 °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí;
- Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování;
- Dlouhý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování;
- Křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování.

V některých případech, jako např. vysoká incidence pertuse, může potenciaální přínos převážit možná rizika.

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt febrilních křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny Hexacima. Očkované osoby, u nichž se v anamnéze febrilní křeče vyskytly, je třeba pečlivě sledovat, protože se tyto nežádoucí účinky mohou během 2 až 3 dnů po vakcinaci objevit.

V případě výskytu syndromu Guillain-Barré nebo brachiální neuritidy po podání vakcíny obsahující tetanický anatoxin v minulosti by mělo být rozhodnutí podat jakékoliv vakcíny obsahující tetanický anatoxin založeno na pečlivém zvážení potenciaálních přínosů a možných rizik, jako např. zda bylo dodrženo základní očkovací schéma. K očkování se obvykle přikláníme u osob, jejichž základní očkovací schéma nebylo dodrženo (tj. byly podány méně než tři dávky).

Imunogenicita vakcíny může být snížena imunosupresivní léčbou nebo imunodeficitem. Doporučuje se očkování odložit až do ukončení léčby nebo vyléčení nemoci. Nicméně je doporučeno očkování osob s chronickým imunodeficitem jako infekce HIV, ačkoli protilátková odpověď může být nižší.

Speciální populace

Údaje pro předčasně narozené děti nejsou k dispozici. Nicméně může být pozorována nižší imunitní odpověď a hladina klinické ochrany není známa.

Imunitní odpověď na vakcínu v kontextu genetického polymorfismu nebyla studována.

U osob s chronickým selháním ledvin byla pozorována snížená odpověď na vakcínu proti hepatitidě B a je nutné zvážit podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B podle hladiny protilátek proti povrchovému antigenu viru hepatitidy typu B (anti-HBsAg).

Opatření pro použití

Vakcína nesmí být aplikována intravaskulárně, intradermálně ani subkutánně.

Stejně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být u osob s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve vakcína aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krváčení.

Při základním očkování velmi předčasně narozených dětí (narozených v/před 28. týdnem těhotenství) a zvláště těch, v jejichž anamnéze se vyskytuje respirační nezralost, je nutné zvážit možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 až 72 hodin.

Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Interference s laboratorními testy

Protože se kapsulární polysacharidový antigen Hib vylučuje do moče, může být test na průkaz kapsulárního polysacharidu Hib v moči po dobu 1 až 2 týdnů po vakcinaci pozitivní. V tomto období je proto třeba použít jiné testy k průkazu Hib infekce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Údaje týkající se současného podávání vakcíny Hexacima a pneumokokové polysacharidové konjugované vakcíny neprokázaly klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi na žádný z antigenů.

Údaje o přeočkování vakcínou Hexacima současně s podáním kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám neprokázaly žádné klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi na žádný z antigenů. Může docházet ke klinicky relevantnímu ovlivnění protilátkové odpovědi na vakcínu Hexacima a vakcínu proti planým neštovicím, a tyto vakcíny by neměly být podávány současně.

Údaje o současném podání vakcíny proti rotaviru neprokázaly klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi na žádný z antigenů.

Údaje týkající se současného podávání vakcíny Hexacima s konjugovanou vakcínou proti meningokokům C nebo konjugovanou vakcínou proti meningokokům skupiny A, C, W-135 a Y neprokázaly žádné klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi na žádný z antigenů.

Pokud je zvažováno současné podání jiné vakcíny, má být očkování provedeno do odlišných míst vpichu.

Vakcínu Hexacima nelze míchat s žádnými jinými vakcínami nebo jinými parenterálně podávanými léčivými přípravky.

Nebyly hlášeny žádné významné klinické interakce s jinými typy léčby nebo biologickými přípravky s výjimkou případu imunosupresivní terapie (viz bod 4.4) .

Interference s laboratorními testy: viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nevztahuje se. Tato vakcína není určena k podávání ženám v reprodukčním věku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neuplatňuje se.

4.8 Nežádoucí účinky

a- Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích patří mezi nejčastěji uváděné reakce u osob, kterým byla podána vakcína Hexacima, bolest v místě vpichu, podrážděnost, pláč a zarudnutí v místě vpichu.

Mírně zvýšená získaná reaktogenita byla pozorována po první dávce ve srovnání s následnými dávkami.

Bezpečnost vakcíny Hexacima u dětí starších 24 měsíců nebyla prověřena v klinických testech.

b- Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Byla použita následující klasifikace nežádoucích účinků:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení během komerčního použití

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce
	Vzácné	Anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Nechutenství (snížená chuť k jídlu)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Pláč, spavost
	Časté	Abnormální pláč (dlouhotrvající pláč)
	Vzácné	Křeče s horečkou nebo bez ní*
	Velmi vzácné	Hypotonické reakce nebo hypotonicko-hyproresponzivní epizody (HHE)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení
	Časté	Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest, zarudnutí a otok v místě vpichu, podrážděnost, pyrexie (horečka $\geq 38,0$ °C)
	Časté	Indurace v místě vpichu
	Méně časté	Uzlík v místě vpichu, pyrexie (horečka $\geq 39,6$ °C)
	Vzácné	Rozsáhlý otok končetiny†

* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

† Viz sekce c

c- Popis vybraných nežádoucích účinků

Rozsáhlý otok končetiny: U dětí byly hlášeny rozsáhlé reakce v místě vpichu (>50 mm), včetně velkého otoku končetiny vedoucího od místa vpichu k jednomu nebo oběma kloubům. Tyto reakce se objevují 24 až 72 hodin po očkování, může je doprovázet zarudnutí, pocit tepla, citlivost nebo bolestivost v místě vpichu a spontánně odeznívají během 3 až 5 dnů. Riziko se jeví být závislé na počtu předchozích dávek acelulární vakcíny proti pertusi, s větším rizikem po 4. a 5. dávce.

d- Možné nežádoucí účinky (t.j. nežádoucí účinky, které byly hlášeny u jiných vakcín, které obsahují jednu nebo více látek nebo složek vakcíny Hexacima, avšak nebyly hlášeny přímo v souvislosti s vakcínou Hexacima).

Poruchy nervového systému

- Brachiální neuritida a syndrom Guillain-Barré byly hlášeny po podání vakcíny obsahující tetanický anatoxin
- Periferní neuropatie (polyradikuloneuritida, ochrnutí tváře), zánět očního nervu, demyelinizační postižení centrálního nervového systému (roztroušená skleróza) bylo hlášeno po podání vakcíny obsahující antigen hepatitidy B
- Encefalopatie/encefalitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (≤ 28 . týdnem těhotenství) (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Po očkování vakcínami, které obsahují *Haemophilus influenzae* typu b se mohou vyskytnout edematózní reakce postihující jednu nebo obě dolní končetiny. Pokud se tato reakce objeví, dochází k ní především po základních dávkách a přetrvává několik hodin po očkování. Přidružené symptomy mohou zahrnovat cyanózu, zarudnutí, přechodnou purpuru a silný pláč. Všechny tyto reakce odeznívají spontánně bez následků do 24 hodin.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, Bakteriální a virové vakcíny, kombinované, ATC kód: J07CA09

Imunogenicita vakcíny Hexacima u dětí starších 24 měsíců nebyla prověřena v klinických testech.

Výsledky pro jednotlivé složky jsou shrnuty v následujících tabulkách:

Tabulka 1: Míra sérokonverze/Míra séroprotektce* jeden měsíc po 2 nebo 3 dávkách vakcíny Hexacima

Prahové hodnoty protilátek	Dvě dávky	Tři dávky			
	3-5 měsíců	6.-10.-14. týden	2.-3.-4. měsíc	2.-4.-6. měsíc	
	N=249**	N=123 až 220†	N=322††	N=934 až 1270‡	
	%	%	%	%	
Anti-diftérie (≥ 0,01 IU/ml)	99,6	97,6	99,7	97,1	
Anti-tetanus (≥ 0,01 IU/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-PT (Sérokonverze ‡‡) (Odpověď na vakcínu§)	93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7	
Anti-FHA (Sérokonverze ‡‡) (Odpověď na vakcínu§)	92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9	
Anti-HBs (≥ 10 mIU/ml)	S očkováním proti hepatitidě B při narození	/	99,0	/	99,7
	Bez očkování proti hepatitidě B při narození	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-Polio typ 1 (≥ 1:8 ředění)	90,8	100,0	99,4	99,9	
Anti-Polio typ 2 (≥ 1:8 ředění)	95,0	98,5	100,0	100,0	
Anti-Polio typ 3 (≥ 1:8 ředění)	96,7	100,0	99,7	99,9	
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	71,5	95,4	96,2	98,0	

* Obecně přijatelné surogáty (PT, FHA) nebo koreláty ochrany (ostatní složky).

N = Počet analyzovaných osob (v souladu s protokolem studie)

** v 3., 5. měsících bez očkování proti hepatitidě B při narození (Finsko, Švédsko)

† v 6., 10. a 14. týdnu s očkováním a bez očkování proti hepatitidě B při narození (Jihoafrická republika)

†† ve 2., 3. a 4. měsíci bez očkování proti hepatitidě B při narození (Finsko)

‡ ve 2., 4. a 6. měsíci bez očkování proti hepatitidě B při narození (Argentina, Mexiko, Peru) a s očkováním proti hepatitidě B při narození (Kostarika a Kolumbie)

‡‡ Sérokonverze: nejméně 4-násobný vzestup v porovnání s hladinou před očkováním (před dávkou 1)

§ Odpověď na vakcínu: Pokud je koncentrace protilátek před vakcinací < 8 EU/ml, měla by být koncentrace protilátek po vakcinaci ≥ 8 EU/ml. Jinak by koncentrace protilátek po vakcinaci měla být větší nebo rovna (≥) než jejich koncentrace před imunizací

Tabulka 2: Míra sérokonverze/Míra séroprotektce* jeden měsíc po přeočkování vakcínou Hexacima

Prahové hodnoty protilátek		Přeočkování v 11.-12. měsíci života po dvou dávkách základního očkování	Přeočkování ve druhém roce života po třech dávkách základního očkování		
		3-5 měsíců	6.-10.-14. týden	2.-3.-4. měsíc	2.-4.-6. měsíc
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 až 396‡
		%	%	%	%
Anti-diftérie (≥ 0,1 IU/ml)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-tetanus (≥ 0,1 IU/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Sérokonverze‡‡) (Odpověď na vakcínu§)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Sérokonverze‡‡) (Odpověď na vakcínu§)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Anti-HBs (≥ 10 mIU/ml)	S očkováním proti hepatitidě B při narození	/	100,0	/	99,7
	Bez očkování proti hepatitidě B při narození	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-Polio typ 1 (≥ 1:8 ředění)		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-Polio typ 2 (≥ 1:8 ředění)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio typ 3 (≥ 1:8 ředění)		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥ 1,0 µg/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3

* Obecně přijatelné surogáty (PT, FHA) nebo koreláty ochrany (ostatní složky).

N = Počet analyzovaných osob (v souladu s protokolem studie)

** v 3., 5. měsících bez očkování proti hepatitidě B při narození (Finsko, Švédsko)

† v 6., 10. a 14. týdnu s očkováním a bez očkování proti hepatitidě B při narození (Jihoafrická republika)

†† ve 2., 3. a 4. měsíci bez očkování proti hepatitidě B při narození (Finsko)

‡ ve 2., 4. a 6. měsíci bez očkování proti hepatitidě B při narození (Mexiko) a s očkováním proti hepatitidě B při narození (Kostarika a Kolumbie)

‡‡ Sérokonverze: nejméně 4-násobný vzestup v porovnání s hladinou před očkováním (před dávkou 1)

§ Odpověď na očkování: Jestliže hladina protilátek před očkováním (před dávkou 1) <8 EU/ml, potom by hladina protilátek po přeočkování měla být ≥8 EU/ml. V ostatních případech by hladina protilátek po přeočkování měla být vyšší než hladina protilátek před očkováním (před dávkou 1).

Imunitní odpověď na antigeny Hib a pertusové antigeny po 2 dávkách ve věku 2 a 4 měsíců

Imunitní odpověď na Hib (PRP) a pertusové antigeny (PT a FHA) byla hodnocena po 2 dávkách v podskupině pacientů, kterým byla podána vakcína Hexacima (N = 148) ve 2, 4 a 6 měsících věku. Imunitní odpověď na antigeny PRP, PT a FHA v době jeden měsíc po podání 2 dávek ve věku 2 a 4 měsíců byla podobná jako odpověď pozorovaná po 2 dávkách základního očkování ve věku 3 a 5 měsíců: titry anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ byly pozorovány u 73,0 % očkovaných, protilátková odpověď na antigen PT byla zaznamenána u 97,9 % očkovaných a protilátková odpověď na FHA byla pozorována u 98,6 % očkovaných.

Perzistence imunitní odpovědi

Studie dlouhodobé perzistence protilátek indukovaných vakcínou po různých sériích základního očkování u kojenců / batolat a po podání či nepodání vakcíny proti hepatitidě B při narození prokázaly udržení hodnot nad uznávanými ochrannými hladinami nebo prahovými hodnotami protilátek pro vakcinační antigeny (viz tabulka 3).

Navíc bylo prokázáno, že imunita proti hepatitidě B přetrvává až do 9 let věku po základním očkování sestávajícím z jedné dávky vakcíny proti hepatitidě B podané při narození, po níž následovala 3dávková série u kojenců ve věku 2, 4 a 6 měsíců bez posilující dávky v batolecím věku, kdy mělo 49,3 % očkovaných titer protilátek ≥ 10 mIU/ml s geometrickým průměrem koncentrace 13,3 (95% CI: 8,82–20,0) mIU/ml. Imunitní paměť proti hepatitidě B byla prokázána přítomností anamnestické odpovědi na přeočkování proti hepatitidě B ve věku 9 let u 93 % očkovaných zvýšením geometrického průměru koncentrace na 3692 (95% CI: 1886–7225) mIU/ml po vakcinaci.

Tabulka 3: Míra séroprotektce^a ve věku 4,5 let po vakcinaci přípravkem Hexacima

Prahové hladiny protilátek	Základní očkování ve věku 6-10-14 týdnů a posilující dávka ve věku 15-18 měsíců		Základní očkování ve věku 2-4-6 měsíců a posilující dávka ve věku 12-24 měsíců
	Bez očkování proti hepatitidě B při narození	S očkováním proti hepatitidě B při narození	S očkováním proti hepatitidě B při narození
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-diftérie (≥ 0,01 IU/ml)	98,2	97	100
(≥ 0,1 IU/ml)	75,3	64,4	57,2
Anti-tetanus (≥ 0,01 IU/ml)	100	100	100
(≥ 0,1 IU/ml)	89,5	82,8	80,8
Anti-PT ^e (≥ 8 EU/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 8 EU/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mIU/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio typ 1 (≥ 1:8 ředění)	NA ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio typ 2 (≥ 1:8 ředění)	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio typ 3 (≥ 1:8 ředění)	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Počet analyzovaných osob (podskupina podle protokolu)

a: Obecně přijímané surogáty (PT, FHA) nebo koreláty ochrany (jiné komponenty)

b: ve věku 6, 10, 14 týdnů s očkováním a bez očkování proti hepatitidě B při narození (Jihoafrická republika)

c: ve věku 2, 4, 6 měsíců s očkováním proti hepatitidě B při narození (Kolumbie)

d: Výsledky pro polio nebyly analyzovány vzhledem k národním vakcinačním dnům s použitím OPV.

e: Hodnota 8 EU/ml odpovídá hodnotě 4 LLOQ (Lower Limit Of Quantification = dolní mez stanovitelnosti v enzymové imunisorpční analýze ELISA).

Hodnota LLOQ pro anti-PT a anti-FHA činí 2 EU/ml

Účinnost a efektivita z hlediska ochrany proti pertusi

Účinnost acelulárních pertusových antigenů (aP) obsažených ve vakcíně Hexacima proti nejzávažnější formě typické pertuse podle definice WHO (≥ 21 dnů paroxysmálního kašle) byla prokázána v randomizované, dvojité zaslepené studii u kojenců s 3 dávkami základní série očkování vakcínou DTaP ve vysoce endemické zemi (Senegal). Tato studie ukázala nutnost přeočkování batolat. Dlouhodobá schopnost acelulárních pertusových antigenů (aP) obsažených ve vakcíně Hexacima kontrolovat a snížit incidenci pertuse v dětství byla prokázána 10letým národním programem surveillance pertuse ve Švédsku při použití pentavalentní vakcíny DTaP-IPV/Hib v očkovacím schématu v 3., 5. a 12. měsíci. Výsledky dlouhodobého sledování ukazují významné snížení incidence pertuse po podání druhé dávky nezávisle na použité vakcíně.

Účinnost z hlediska ochrany proti invazivním onemocněním způsobeným Hib

Účinnost proti invazivnímu onemocnění Hib vakcíny DTaP a kombinovaných vakcín Hib (pentavalentních a hexavalentních vakcín včetně vakcín obsahujících antigen Hib vakcíny Hexacima) byla ověřena rozsáhlými postmarketingovými studiemi prováděnými v Německu (doba sledování více než pět let). Účinnost vakcíny byla 96,7 % po úplném základním očkování a 98,5 % po přeočkování (bez ohledu na základní očkování).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a místní snášenlivosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V místě vpichu byly pozorovány chronické histologické zánětlivé změny, u nichž se předpokládá pomalé hojení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Trometamol
Sacharóza
Esenciální aminokyseliny (včetně fenylalaninu)
Voda na injekci

Adsorpční látka viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tato vakcína mísená s jinými vakcínami nebo léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Stabilitní data ukazují, že složky vakcíny jsou při teplotě do 25 °C stabilní až 72 hodin. Po tomto časovém období má být vakcína Hexacima podána nebo zlikvidována. Tato data slouží jako návod pro zdravotnické pracovníky v případě dočasných teplotních odchylek při skladování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hexacima v předplněných injekčních stříkačkách

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (halobutyl) a víčkem (halobutyl), bez jehly.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (halobutyl) a víčkem (halobutyl), s jednou samostatnou jehlou.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (halobutyl) a víčkem (halobutyl), se dvěma samostatnými jehlami.

Velikost balení: 1 nebo 10.

Hexacima v lahvičkách

0,5 ml suspenze v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (halobutyl)

Velikost balení: 10.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Hexacima v předplněných injekčních stříkačkách

Před použitím předplněnou injekční stříkačku protřepejte, aby vznikla homogenní, bělavá, zakalená suspenze.

Suspenze musí být před použitím opticky zkontrolována. V případě výskytu jakýchkoli cizorodých částic a/nebo změně vzhledu, předplněnou injekční stříkačku zlikvidujte.

U injekční stříkačky bez připevněné jehly je nutné jehlu pevně nasadit na injekční stříkačku pootočením o jednu čtvrtinu otáčky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Hexacima v lahvičkách

Před použitím lahvičku protřepejte, aby vznikla homogenní, bělavá, zakalená suspenze.

Suspenze musí být před použitím opticky zkontrolována. V případě výskytu jakýchkoli cizorodých částic a/nebo změně vzhledu, lahvičku zlikvidujte.

Do injekční stříkačky se odebere jedna dávka vakcíny 0,5 ml.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Pasteur SA, 2 avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Hexacima v předplněných injekčních stříkačkách

EU/1/13/828/002

EU/1/13/828/003

EU/1/13/828/004

EU/1/13/828/005

EU/1/13/828/006

EU/1/13/828/007

Hexacima v lahvičkách
EU/1/13/828/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. dubna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>