

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hexyon, zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Hexyon, zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i haemophilus typ b, (skoniugowana), adsorbowana

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka¹ (0,5 ml) zawiera:

Toksoid błonicy	nie mniej niż 20 j.m. ^{2,4} (30 Lf)
Toksoid tężcowy	nie mniej niż 40 j.m. ^{3,4} (10 Lf)
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid krztuścowy	25 mikrogramów
Hemaglutynina włóknikowa	25 mikrogramów
Wirus poliomyelitis (inaktywowany) ⁵	
Typ 1 (Mahoney)	29 jednostek antygeny D ⁶
Typ 2 (MEF-1)	7 jednostek antygeny D ⁶
Typ 3 (Saukett)	26 jednostki antygeny D ⁶
Antygen powierzchniowy wirusa wzv B ⁷	10 mikrogramów
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu)	12 mikrogramów
skoniugowany z białkiem tężcowym	22-36 mikrogramów

¹ Adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (0,6 mg Al³⁺)

² Dolna granica przedziału ufności (p = 0,95) oraz nie mniej niż 30 j.m. jako średnia wartość

³ Dolna granica przedziału ufności (p = 0,95)

⁴ Lub ekwiwalent aktywności określony za pomocą oceny immunogenności

⁵ Namnażany w komórkach Vero

⁶ Te ilości antygeny są dokładnie takie same jak poprzednio wyrażone jako 40-8-32 jednostek antygeny D, odpowiednio dla wirusa typu 1, 2 i 3, mierzone inną odpowiednią metodą immunochemiczną

⁷ Wytwarzany w komórkach drożdży *Hansenula polymorpha* metodą rekombinacji DNA

Szczepionka może zawierać śladowe ilości substancji używanych podczas procesu wytwarzania: glutaraldehydu, formaldehydu, neomycyny, streptomycyny i polimiksyny B (patrz punkt 4.3).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Fenyloalanina.....85 mikrogramów
(Patrz punkt 4.4)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Szczepionka Hexyon jest białawą, mętną zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).

Szczepionka ta powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Szczepienie pierwotne

Szczepienie pierwotne: 2 dawki (do podawania w odstępach co najmniej 8 tygodni) lub 3 dawki (do podawania w odstępach co najmniej 4 tygodni) zgodnie z oficjalnymi zaleceniami

Wszystkie schematy szczepień, w tym rozszerzony program szczepień Światowej Organizacji Zdrowia (WHO): *Expanded Programme on Immunisation* (EPI) w 6., 10., 14. tygodniu życia, można stosować niezależnie od tego, czy po urodzeniu podano dawkę szczepionki przeciw wzw B, czy też nie.

W przypadku podania dawki szczepionki przeciw wzw B po urodzeniu:

- szczepionkę Hexyon można podać jako uzupełniające dawki szczepionki przeciw wzw B po ukończeniu 6. tygodnia życia. Jeśli konieczna jest druga dawka szczepionki przeciw wzw B przed ukończeniem 6. tygodnia życia, należy podać monowalentną szczepionkę przeciw wzw B.
- szczepionkę Hexyon można stosować w mieszanym schemacie szczepienia (szczepionka sześcioskładnikowa/pięcioskładnikowa/sześcioskładnikowa) w zależności od oficjalnych zaleceń.

Szczepienie uzupełniające

Po 2-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexyon musi być podana dawka uzupełniająca.

Po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexyon powinna być podana dawka uzupełniająca.

Dawki uzupełniające powinny być podane co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego oraz zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Co najmniej jedna dawka szczepionki przeciw Hib musi być podana.

Dodatkowo:

Przy braku szczepienia przeciw wzw B po urodzeniu, konieczne jest podanie dawki uzupełniającej szczepionki przeciw wzw B. Można rozważyć szczepionkę Hexyon jako dawkę uzupełniającą.

W przypadku gdy szczepionka przeciw wzw B została podana po urodzeniu, po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego można podać jako dawkę uzupełniającą szczepionkę Hexyon lub pięciowalentną szczepionkę DTap-IPV/Hib.

Można stosować szczepionkę Hexyon jako dawkę uzupełniającą u osób, które uprzednio zostały zaszczepione inną sześciowalentną szczepionką lub pięciowalentną szczepionką DTap-IPV/Hib wraz z monowalentną szczepionką przeciw wzw B.

Schemat szczepień według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization - Expanded Program on Immunization, WHO-EPI*) (6., 10., 14. tydzień):

Po zastosowaniu schematu WHO-EPI należy podać dawkę uzupełniającą

- Należy podać co najmniej dawkę uzupełniającą szczepionki przeciw polio.
- W przypadku braku szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu, należy podać dawkę uzupełniającą szczepionki przeciw wzv B.
- Szczepionkę Hexyon można rozważyć jako szczepienie uzupełniające.

Inne grupy dzieci i młodzieży

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki Hexyon u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni. Nie ma dostępnych danych.

Nie ma dostępnych danych dotyczących starszych dzieci (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Sposób podawania

Szczepienie należy wykonać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe (im.). Zalecanymi miejscami wstrzyknięcia są przednio-boczna powierzchnia uda (miejsce preferowane) lub mięsień naramienny u dzieci w starszym wieku (możliwe od 15. miesiąca życia).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Reakcja anafilaktyczna po poprzednim podaniu szczepionki Hexyon.

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na śladowe pozostałości z procesu wytwarzania (glutaraldehyd, formaldehyd, neomycyna, streptomycyna i polimyksyna B), lub na jakąkolwiek szczepionkę przeciw krztuścowi, bądź na uprzednio podaną szczepionkę Hexyon lub szczepionkę zawierającą te same substancje czynne lub pomocnicze.

Szczepienie szczepionką Hexyon jest przeciwwskazane u osób, u których wystąpiła encefalopatia o nieznanym etiologii w ciągu 7 dni po wcześniejszym szczepieniu szczepionką zawierającą antygeny krztuśca (pełnokomórkową lub acelularną).

W takich przypadkach należy przerwać szczepienie przeciw krztuścowi i kontynuować schemat szczepienia szczepionkami przeciw błonicy i tężcowi, wzv B, poliomyelitis oraz Hib.

Szczepionka przeciw krztuścowi nie powinna być podana osobom z niekontrolowanymi zaburzeniami neurologicznymi lub niekontrolowaną padaczką do czasu ustalenia sposobu leczenia, ustabilizowania się stanu zdrowia oraz gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Szczepionka Hexyon nie chroni przed chorobami wywołanymi przez inne patogeny niż *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, wirus wzv B, wirus poliomyelitis lub *Haemophilus influenzae* typ b. Jednakże można się spodziewać, że szczepienie może chronić przed wirusowym zapaleniem wątroby typu D (wywoływanym przez czynnik delta), które nie występuje bez współistniejącej infekcji wzv B.

Szczepionka Hexyon nie chroni przed wirusowym zapaleniem wątroby typu A, C, E ani innymi rodzajami zapalenia wątroby.

Ze względu na długi okres inkubacji wzw B, w chwili podawania szczepionki istnieje możliwość wystąpienia nierozpoznanego zakażenia wzw B. W takim przypadku szczepionka może nie zapobiec zakażeniu wzw B.

Szczepionka Hexyon nie chroni przed chorobami zakaźnymi wywołanymi przez serotypy inne niż *Haemophilus influenzae* typ b ani przed zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych wywołanymi przez inne drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia

Szczepienie powinno być przełożone u osób z umiarkowaną do ciężkiej ostrą chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją. Obecność łagodnej infekcji i (lub) niewysokiej gorączki nie powinno być powodem odroczenia szczepienia.

Przed podaniem szczepionki należy przeprowadzić wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem dotychczasowych szczepień i ewentualnych działań niepożądanych. Należy starannie rozważyć zastosowanie szczepionki Hexyon u osób, u których w przeszłości w ciągu 48 godzin po podaniu szczepionki zawierającej podobne składniki wystąpiła poważna lub ciężka reakcja.

Przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek biologicznego produktu leczniczego osoba odpowiedzialna za jego podanie musi podjąć wszelkie znane środki ostrożności zapobiegające wystąpieniu reakcji alergicznej lub innej reakcji.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony nadzór na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Jeśli jakikolwiek z niżej wymienionych objawów wystąpił w czasowym związku z otrzymaniem szczepionki zawierającej antygeny krztuśca, decyzja o podaniu kolejnych dawek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca powinna być podjęta ostrożnie:

- Gorączka $\geq 40^{\circ}\text{C}$ w ciągu 48 godzin po szczepieniu niespowodowana inną zidentyfikowaną przyczyną;
- Zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotensyjno-hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- Długotrwały, nieutulony płacz trwający 3 godziny lub dłużej, który wystąpił w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- Drgawki z lub bez gorączki, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu.

Mogą być pewne okoliczności, takie jak wysoka zapadalność na krztusiec, kiedy potencjalne korzyści przeważają możliwe ryzyko.

Występowanie w przeszłości drgawek z gorączką, drgawek w rodzinie lub zespołu nagłej śmierci niemowlęcia (ang. *Sudden Infant Death Syndrome*, SIDS) nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania szczepionki Hexyon. Dzieci zaszczepione, u których w wywiadzie stwierdzono drgawki gorączkowe, powinny być uważnie monitorowane, ponieważ takie działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu 2 do 3 dni po szczepieniu.

Jeśli po poprzednim podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy wystąpiły zespół Guillain-Barré lub zapalenie nerwu barkowego, decyzja o podaniu jakiegokolwiek szczepionki zawierającej toksoid tężcowy powinna być oparta na uważnym rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka, np. czy szczepienie pierwotne zostało ukończone. Szczepienie jest zwykle uzasadnione u osób, u których szczepienie pierwotne jest niepełne (tj. podano mniej niż trzy dawki).

Leczenie immunosupresyjne lub niedobory odporności mogą zmniejszać immunogenność szczepionki. Zaleca się przełożenie szczepienia do zakończenia takiego leczenia lub choroby. Jednakże szczepienie osób z przewlekłym niedoborem odporności takim jak zakażenie wirusem HIV jest zalecane, nawet jeśli odpowiedź immunologiczna może być ograniczona.

Szczególne populacje

Dane dotyczące immunogenności są dostępne dla 248 niemowląt urodzonych przedwcześnie. Dane te uzasadniają stosowanie szczepionki Hexyon u wcześniaków. Jak można się spodziewać, u niemowląt urodzonych przedwcześnie obserwowano słabszą odpowiedź immunologiczną w przypadku niektórych antygenów, w porównaniu z niemowlętami urodzonymi w terminie, chociaż osiągnięto ochronne poziomy przeciwciał (patrz punkt 5.1).

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Nie badano zależności pomiędzy odpowiedzią immunologiczną na szczepionkę a polimorfizmem genetycznym.

U osób z przewlekłą niewydolnością nerek obserwowano osłabienie odpowiedzi na szczepionkę przeciw wzv B i należy rozważyć podanie dodatkowych dawek szczepionki przeciw wzv B w zależności od poziomu przeciwciał przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBsAg).

Dane dotyczące immunogenności u niemowląt narażonych na zakażenie wirusem HIV (zakażonych i niezakażonych) wykazały, że szczepionka Hexyon jest immunogenna w populacji niemowląt z potencjalnym niedoborem odporności, narażonych na zakażenie wirusem HIV, niezależnie od ich statusu HIV w chwili urodzenia (patrz punkt 5.1). W tej populacji nie obserwowano żadnych szczególnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa.

Ostrzeżenia dotyczące podawania

Nie wstrzykiwać donaczyniowo, śródskórnie ani podskórnie.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności u osób z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia krwi, ponieważ może wystąpić krwawienie po wstrzyknięciu domięśniowym.

Omdlenie może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest, aby wdrożyć procedury zapobiegające upadkom i zranieniom, a także aby móc kontrolować omdlenia.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Ponieważ polisacharydowy antygen otoczkowy Hib jest wydalany z moczem, w ciągu 1 do 2 tygodni po szczepieniu mogą być obserwowane dodatnie wyniki badania moczu. W tym czasie inne badania powinny zostać przeprowadzone w celu potwierdzenia zakażenia Hib.

Szczepionka Hexyon zawiera fenyloalaninę, potas i sód

Szczepionka zawiera 85 mikrogramów fenyloalaniny w każdej dawce 0,5 ml. Fenyloalanina może być szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, ponieważ organizm nie usuwa jej w odpowiedni sposób.

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu oraz mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu” oraz „wolną od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Hexyon można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw pneumokokom, polisacharydową, skoniugowaną, ze szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce (MMR) oraz przeciw ospie wietrznej, szczepionką przeciw rotawirusom, skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom grupy C lub skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom grupy A, C, W-135 i Y lub szczepionką przeciw meningokokom grupy B (MenB).

Ze względu na zwiększone ryzyko gorączki w przypadku jednoczesnego podawania szczepionki Hexyon i szczepionki MenB, w miarę możliwości należy rozważyć oddzielne szczepienia.

Gdy rozważane jest jednoczesne podanie z inną szczepionką, wstrzyknięcia powinny być wykonane w różne miejsca.

Szczepionki Hexyon nie wolno mieszać z żadnymi szczepionkami ani lekami podawanymi pozajelitowo.

Nie zgłoszono żadnych istotnych interakcji z innymi terapiami lub produktami biologicznymi poza leczeniem immunosupresyjnym (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych, patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma zastosowania. Szczepionka ta nie jest przeznaczona dla kobiet w wieku rozrodczym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma zastosowania.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem osób, które otrzymały szczepionkę Hexyon najczęściej zgłaszane reakcje obejmowały: ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, płacz i rumień w miejscu wstrzyknięcia.

Po podaniu pierwszej dawki obserwowano nieco większą spodziewaną reaktywność niż po kolejnych dawkach szczepionki.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Hexyon u dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy nie było oceniane w badaniach klinicznych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Jadłowstręt (utrata apetytu)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Płacz, senność
	Często	Nietypowy płacz (długotrwały płacz)
	Rzadko	Drgawki z lub bez gorączki*
	Bardzo rzadko	Reakcje hipotoniczne lub epizody hipotensyjno-hiporeaktywne (HHE)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty
	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka (temperatura ciała $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) Drażliwość Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Gorączka (temperatura ciała $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$) Guzek w miejscu wstrzyknięcia
	Rzadko	Rozległy obrzęk kończyny†

*Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych.

†Patrz część Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Rozległy obrzęk kończyny: duże reakcje w miejscu wstrzyknięcia (>50 mm), w tym rozległy obrzęk kończyny od miejsca podania poza jeden lub obydwa stawy były zgłaszane u dzieci. Te reakcje zaczynają się w ciągu 24 do 72 godzin po szczepieniu, mogą być związane z objawami takimi jak rumień, ucieplenie, tkliwość lub ból w miejscu podania i ustępują samoistnie w ciągu 3 do 5 dni. Ryzyko wystąpienia wydaje się być zależne od liczby poprzednich dawek szczepionki zawierającej bezkomórkowe składniki krztuścowe, z większym ryzykiem po czwartej dawce.

Bezpieczeństwo stosowania u niemowląt urodzonych przedwcześnie

Szczepionkę Hexyon podano 143 niemowlętom urodzonym przedwcześnie (urodzonym pomiędzy 24. a 36. tygodniem ciąży), które otrzymały 2 dawki szczepienia pierwotnego w wieku 2 i 4 miesięcy, a następnie dawkę uzupełniającą w wieku 11 miesięcy (jednocześnie z innymi rutynowo stosowanymi szczepionkami dla niemowląt). Działania niepożądane były podobne we wszystkich grupach niemowląt urodzonych przedwcześnie, w tym u niemowląt urodzonych skrajnie przedwcześnie, a ich nasilenie było głównie łagodne. W badaniu klinicznym nie zgłoszono żadnego przypadku bezdechu związanego ze szczepieniem u niemowląt urodzonych przedwcześnie (informacje na temat bezdechu - patrz punkt 4.4).

Możliwe działania niepożądane

Działania niepożądane, które nie zostały zgłoszone bezpośrednio po szczepionce Hexyon, ale po podaniu innych szczepionek zawierających jeden lub więcej składników szczepionki Hexyon.

Zaburzenia układu nerwowego

- Zapalenie nerwu barkowego i zespół Guillain-Barré były zgłaszane po podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy.
- Neuropatia obwodowa (zapalenie wielonerwowo-wielokorzeniowe, porażenie nerwu twarzowego), zapalenie nerwu wzrokowego, demielinizacja ośrodkowego układu nerwowego (stwardnienie rozsiane) były zgłoszone po szczepieniu szczepionką zawierającą antygen wirusa wzv B.

- Encefalopatia/zapalenie mózgu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje obrzękowe jednej lub obu kończyn dolnych mogą wystąpić po podaniu szczepionek zawierających *Haemophilus influenzae* typ b. Ta reakcja występuje głównie po szczepieniu pierwotnym w ciągu pierwszych kilku godzin po szczepieniu. Objawy towarzyszące tej reakcji mogą obejmować: sinicę, zaczerwienienie, przejściową płamicę i silny płacz. Wszystkie działania niepożądane powinny ustąpić samoistnie i bez następstw w ciągu 24 godzin.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki, bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone; kod ATC: J07CA09

Immunogenność szczepionki Hexyon u dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy nie była oceniana w badaniach klinicznych.

Poniżej podsumowano wyniki uzyskane dla każdego komponentu:

Tabela 2 przedstawia odpowiedź immunologiczną po szczepieniu pierwotnym (2-dawkowe i 3-dawkowe szczepienie pierwotne po podaniu (lub nie) szczepionki przeciw wzv B po urodzeniu).

Tabela 3 przedstawia odpowiedź immunologiczną po podaniu dawki uzupełniającej.

Tabela 4 przedstawia utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej dla różnych schematów szczepienia.

Następnie przedstawiono dodatkowe dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej u niemowląt urodzonych przedwcześnie (szczepienie pierwotne 2-dawkowe i 3-dawkowe, w tym długoterminowa obserwacja), odpowiedzi immunologicznej u niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczepione szczepionką Tdap w czasie ciąży (w tym długoterminowa obserwacja) oraz odpowiedzi immunologicznej u niemowląt narażonych na zakażenie wirusem HIV.

Odpowiedź immunologiczna po szczepieniu pierwotnym

Tabela 2. Wskaźniki Seroprotekcji/Serokonwersji* 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym 2 lub 3 dawkami szczepionki Hexyon.

Wartości progowe przeciwciał		Dwie dawki	Trzy dawki		
		3-5 Miesiąc życia	6-10-14 Tydzień życia	2-3-4 Miesiąc życia	2-4-6 Miesiąc życia
		N=249**	N=123 do 220†	N=322††	N=934 do 1270‡
		%	%	%	%
Przeciwciała przeciw błonicy (≥ 0,01 j.m./ml)		99,6	97,6	99,7	97,1
Przeciwciała przeciw tężcowi (≥ 0,01 j.m./ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Przeciwciała anty-PT (Serokonwersja ‡‡) (Odpowiedź na szczepienie§)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Przeciwciała anty- FHA (Serokonwersja ‡‡) (Odpowiedź na szczepienie§)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)	Ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu	/	99,0	/	99,7
	Bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu	97,2	95,7	96,8	98,8
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))		90,8	100,0	99,4	99,9
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))		95,0	98,5	100,0	100,0
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))		96,7	100,0	99,7	99,9
Przeciwciała anty-PRP (≥ 0,15 µg/ml)		71,5	95,4	96,2	98,0

* Ogólnie przyjęte surogaty (PT, FHA) lub korelaty ochrony (inne komponenty).

N = Liczba osób badanych (zgodnie z zaplanowaną w protokole)

** 3, 5 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia, Szwecja)

† 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

†† 2, 3, 4 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Argentyna, Meksyk, Peru) oraz ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kostaryka i Kolumbia)

‡‡ Serokonwersja: minimalny 4-krotny wzrost w porównaniu do poziomu przed szczepieniem (przed 1. dawką)

§ Odpowiedź na szczepienie: Jeśli stężenie przeciwciał przed szczepieniem wynosi < 8 EU/ml, wówczas stężenie przeciwciał po szczepieniu powinno wynosić ≥ 8 EU/ml. Stężenie przeciwciał po szczepieniu powinno być ≥ poziomowi przed szczepieniem.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej

Tabela 3. Wskaźniki Seroprotekcji/Serokonwersji* 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Hexyon.

Wartości progowe przeciwciał		Dawka uzupełniająca w 11-12 miesiącu życia po dwudawkowym szczepieniu pierwotnym	Dawka uzupełniająca w drugim roku życia po trzydawkowym szczepieniu pierwotnym		
		3-5 Miesiąc życia	6-10-14 Tydzień życia	2-3-4 Miesiąc życia	2-4-6 Miesiąc życia
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 do 396‡
		%	%	%	%
Przeciwciała przeciw błonicy ($\geq 0,1$ j.m./ml)		100,0	100,0	100,0	97,2
Przeciwciała przeciw tężcowi ($\geq 0,1$ j.m./ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Przeciwciała anty-PT (Serokonwersja ‡‡) (Odpowiedź na szczepienie§)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Przeciwciała anty-FHA (Serokonwersja ‡‡) (Odpowiedź na szczepienie§)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)	Ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu	/	100,0	/	99,7
	Bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu	96,4	98,5	98,9	99,4
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))		100,0	100,0	98,9	100,0
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))		100,0	100,0	100,0	100,0
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))		99,6	100,0	100,0	100,0
Przeciwciała anty-PRP ($\geq 1,0$ µg/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3

* Ogólnie przyjęte surogaty (PT, FHA) lub korelaty ochrony (inne komponenty).

N = Liczba osób badanych (zgodnie z zaplanowaną w protokole)

**3, 5 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia, Szwecja)

† 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

†† 2, 3, 4 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Meksyk) oraz ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kostaryka i Kolumbia)

‡‡ Serokonwersja: minimalny 4-krotny wzrost w porównaniu do poziomu przed szczepieniem (przed 1. dawką)

§ Odpowiedź na szczepienie: Jeśli stężenie przeciwciał przed szczepieniem (przed 1. dawką) < 8 EU/ml, wówczas stężenie przeciwciał po szczepieniu uzupełniającym powinno być ≥ 8 EU/ml. W przeciwnym razie, stężenie przeciwciał po szczepieniu uzupełniającym powinno być $\geq$ poziomowi sprzed immunizacji (przed 1. dawką).

Odpowiedzi immunologiczne w odniesieniu do Hib i antygenów krztuśca po 2 dawkach w 2. i 4. miesiącu życia.

Odpowiedzi immunologiczne na Hib (PRP) oraz antygeny krztuśca (PT oraz FHA) były oceniane po 2 dawkach w podgrupie osób otrzymujących szczepionkę Hexyon (N=148) w 2., 4., 6. miesiącu życia. Odpowiedzi immunologiczne na antygeny PRP, PT oraz FHA po jednym miesiącu od podania 2 dawek w 2. oraz 4. miesiącu życia były podobne do tych obserwowanych jeden miesiąc po 2-dawkowym szczepieniu pierwotnym podawanym w 3 oraz 5 miesiącu życia:

- poziom przeciwciał anti- PRP $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ obserwowano u 73,0% osób,
- odpowiedź anti-PT po szczepionce u 97,9% osób
- odpowiedź anti-FHA u 98,6% osób.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej

Badania dotyczące długotrwałego utrzymywania się przeciwciał indukowanych przez szczepionkę po różnych schematach szczepień pierwotnych u niemowląt/małych dzieci oraz po podaniu (lub nie) szczepionki przeciw wzv B po urodzeniu, wykazały utrzymywanie się przeciwciał powyżej poziomów uznanych za ochronne lub wartości progowych przeciwciał dla antygenów szczepionki (patrz Tabela 4).

Tabela 4. Wskaźniki Seroprotekcji^a w wieku 4, 5 lat po podaniu szczepionki Hexyon

Wartości progowe przeciwciał	Szczepienie pierwotne w 6-10-14 tygodniu życia oraz dawka uzupełniająca w 15-18 miesiącu życia		Szczepienie pierwotne w 2-4-6 miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca w 12-24 miesiącu życia
	Bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu	Ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu	Ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Przeciwciała przeciw błonicy ($\geq 0,01$ j.m./ml) ($\geq 0,1$ j.m./ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Przeciwciała przeciw tężcowi ($\geq 0,01$ j.m./ml) ($\geq 0,1$ j.m./ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Przeciwciała anty-PT ^e (≥ 8 EU/ml)	42,5	23,7	22,2
Przeciwciała anty-FHA ^e (≥ 8 EU/ml)	93,8	89,0	85,6
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)	73,3	96,1	92,3
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	Nie ma zastosowania ^d	Nie ma zastosowania ^d	99,5
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	Nie ma zastosowania ^d	Nie ma zastosowania ^d	100
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	Nie ma zastosowania ^d	Nie ma zastosowania ^d	100
Przeciwciała anty-PRP ($\geq 0,15$ µg/ml)	98,8	100	100

N = Liczba osób badanych (zgodnie z zaplanowaną w protokole)

a: Ogólnie przyjęte surowaty (PT, FHA) lub korelaty ochrony (inne komponenty)

b: 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

c: 2, 4, 6 miesiąc życia ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kolumbia)

d: W związku z Narodowymi Dniami Szczepień OPV, wyniki dotyczące polio nie były analizowane.

e: 8 EU/ml odpowiada 4 LLOQ – ang: *Lower Limit Of Quantification* (dolna granica oznaczalności w teście immunoenzymatycznym ELISA).

Wartość LLOQ dla przeciwciał anty-PT oraz przeciwciał anty-FHA wynosi 2 EU/ml.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na komponent wzv B szczepionki Hexyon, oceniano u niemowląt zaszczepionych według dwóch różnych schematów szczepień.

W przypadku szczepienia pierwotnego, składającego się z 2-dawkowego cyklu szczepienia niemowląt w 3. i 5. miesiącu życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu, a następnie dawki uzupełniającej podanej małym dzieciom w wieku 11-12 miesięcy, 53,8% dzieci uzyskało ochronny poziom przeciwciał przeciw wzv B (anty-HBsAg ≥ 10 mj.m./ml) w wieku 6 lat, a 96,7% wykazało obecność wtórnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu dawki szczepionki przeciw wzv B.

W przypadku szczepienia pierwotnego składającego się z jednej dawki szczepionki przeciw wzv B podanej po urodzeniu, a następnie 3-dawkowego cyklu szczepienia niemowląt w 2., 4. i 6. miesiącu życia, bez dawki uzupełniającej u małych dzieci, 49,3% dzieci uzyskało ochronny poziom przeciwciał

przeciw wzv B (anty-HBsAg ≥ 10 mj.m./ml) w wieku 9 lat, a 92,8% wykazało obecność wtórnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu dawki szczepionki przeciw wzv B.

Dane te potwierdzają utrzymywanie się pamięci immunologicznej indukowanej u niemowląt szczepieniem pierwotnym szczepionką Hexyon.

Odpowiedzi immunologiczne na szczepionkę Hexyon u niemowląt urodzonych przedwcześnie

2-dawkowe szczepienie pierwotne oraz dawka uzupełniająca

Odpowiedzi immunologiczne na antygeny szczepionki Hexyon oceniano u 143 wcześniaków urodzonych między 24. a 36. tygodniem ciąży, w tym u niemowląt urodzonych skrajnie przedwcześnie (< 28. tygodnia ciąży), bardzo przedwcześnie urodzonych (28.–30. tydzień ciąży), umiarkowanie przedwcześnie urodzonych (31.–33. tydzień ciąży) oraz późnych wcześniaków (34.–36. tydzień ciąży), po zastosowaniu 2-dawkowego szczepienia pierwotnego w 2. i 4. miesiącu życia oraz dawki uzupełniającej w wieku 11 miesięcy (podanej jednocześnie z innymi rutynowo stosowanymi szczepionkami dla niemowląt: skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom, szczepionką przeciw rotawirusom oraz skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom grupy C).

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej u 100% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ($\geq 0,1$ j.m./ml), tężcowi ($\geq 0,1$ j.m./ml) oraz wirusowi polio typu 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie)); u 94,5% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (≥ 10 mj.m./ml), a u 92,3% przeciw inwazyjnej chorobie wywołanej przez Hib (≥ 1 μ g/ml). W odniesieniu do krztuśca, odpowiednio 99,2% i 100% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw antygenom PT i FHA (≥ 8 EU/ml).

U skrajnych wcześniaków (urodzonych < 28. tygodnia ciąży), 81,0% badanych uzyskało ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnej chorobie wywołanej przez Hib (≥ 1 μ g/ml), natomiast odpowiedzi na pozostałe antygeny były zbliżone do uzyskanych u innych niemowląt urodzonych przedwcześnie.

3-dawkowe szczepienie pierwotne oraz dawka uzupełniająca

Odpowiedzi immunologiczne na antygeny szczepionki Hexyon u niemowląt (105) urodzonych przedwcześnie (urodzonych pomiędzy 28. a 36. tygodniem ciąży), w tym u 90 niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczepione szczepionką Tdap w czasie ciąży i u 15 urodzonych przez kobiety nieszczepione w czasie ciąży, oceniono po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym w wieku 2, 3 i 4 miesięcy oraz po dawce uzupełniającej w wieku 13 miesięcy.

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym u wszystkich badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ($\geq 0,01$ j.m./ml), tężcowi ($\geq 0,01$ j.m./ml) i wirusowi polio typu 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie)); u 89,8% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (≥ 10 j.m./ml), a u 79,4% uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnym chorobom wywołanym przez Hib ($\geq 0,15$ μ g/ml).

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej u wszystkich badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ($\geq 0,1$ j.m./ml), tężcowi ($\geq 0,1$ j.m./ml) i wirusowi polio typu 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie)); 94,6% badanych uzyskało seroprotekcję przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (≥ 10 j.m./ml), a 90,6% przeciw inwazyjnym chorobom wywołanym przez Hib (≥ 1 μ g/ml).

W odniesieniu do krztuśca, miesiąc po szczepieniu pierwotnym, odpowiednio 98,7% i 100% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw antygenom PT i FHA (≥ 8 EU/ml). Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej 98,8% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw antygenom PT i FHA (≥ 8 EU/ml). Stężenia przeciwciał przeciw krztuścowi wzrosły 13-krotnie po szczepieniu pierwotnym i 6- do 14-krotnie po podaniu dawki uzupełniającej.

U dzieci w wieku 5 lat urodzonych przedwcześnie (44 niemowlęta, w tym 40 urodzone przez kobiety zaszczepione szczepionką Tdap w czasie ciąży) wykazano utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej przeciw antygenom błonicy, tężca, wirusowi polio typu 1, 2 i 3 oraz Hib w wysokim stopniu, porównywalnym z obserwowanym u niemowląt urodzonych o czasie. Utrzymywanie się

odpowiedzi immunologicznej przeciw antygenom wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz krztuśca u niemowląt urodzonych przedwcześnie było w niższym stopniu niż wartości przedstawione w tabeli 3 dla niemowląt urodzonych o czasie; kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

Odpowiedzi na dawkę przypominającą szczepionki DTaP-IPV podaną w wieku 5–7 lat stwierdzono u 96%–100% dzieci, co potwierdza utrzymującą się pamięć immunologiczną indukowaną przez szczepienie w okresie niemowlęcym.

Odpowiedzi immunologiczne na szczepionkę Hexyon u niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczepione szczepionką Tdap w czasie ciąży

Odpowiedzi immunologiczne na antygeny szczepionki Hexyon u niemowląt urodzonych o czasie (109) i przedwcześnie (90), urodzonych przez kobiety zaszczepione szczepionką Tdap w czasie ciąży (między 24. a 36. tygodniem ciąży), oceniano po podaniu 3-dawkowego szczepienia pierwotnego w 2., 3. i 4. miesiącu życia, a dawkę przypominającą w wieku 13 miesięcy (niemowlęta urodzone przedwcześnie) lub 15 miesięcy (niemowlęta urodzone o czasie).

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym u wszystkich badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ($\geq 0,01$ j.m./ml), tężcowi ($\geq 0,01$ j.m./ml) i wirusowi polio typu 1 i 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie)); u 97,3% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw wirusowi polio typu 2 (≥ 8 (1/rozcieńczenie)); u 94,6% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (≥ 10 j.m./ml), a u 88,0% uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnym chorobom wywołanym przez Hib ($\geq 0,15$ µg/ml).

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej u wszystkich badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ($\geq 0,1$ j.m./ml), tężcowi ($\geq 0,1$ j.m./ml) i wirusowi polio typu 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie)); u 93,9% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (≥ 10 j.m./ml), a u 94,0% uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnym chorobom wywołanym przez Hib (≥ 1 µg/ml).

W odniesieniu do krztuśca, miesiąc po szczepieniu pierwotnym, odpowiednio 99,4% i 100% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw antygenom PT i FHA (≥ 8 EU/ml). Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej 99,4% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw antygenom PT i FHA (≥ 8 EU/ml). Stężenia przeciwciał przeciwko krztuścowi wzrosły 5- do 9-krotnie po szczepieniu pierwotnym i 8 do 19-krotnie po podaniu dawki uzupełniającej.

U dzieci w wieku 5 lat urodzonych przez kobiety zaszczepione szczepionką Tdap w czasie ciąży (94 niemowląt, w tym 54 urodzonych o czasie i 40 urodzonych przedwcześnie) wykazano utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej przeciw antygenom błonicy, tężca, wirusa polio typu 1, 2 i 3 oraz Hib w wysokim stopniu. Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej przeciw antygenom wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz krztuśca było w niższym stopniu niż wartości w tabeli 3; kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

Odpowiedzi na dawkę przypominającą szczepionki DTaP-IPV podaną w wieku 5–7 lat stwierdzono u 98,5%–100% dzieci, co potwierdza utrzymującą się pamięć immunologiczną indukowaną przez szczepienie w okresie niemowlęcym.

Odpowiedzi immunologiczne na szczepionkę Hexyon u niemowląt narażonych na zakażenie wirusem HIV

Odpowiedzi immunologiczne na antygeny szczepionki Hexyon u 51 niemowląt narażonych na zakażenie wirusem HIV (9 zakażonych i 42 niezakażonych) były oceniane po podaniu 3-dawkowego cyklu szczepienia pierwotnego w 6., 10. i 14. tygodniu życia i dawki uzupełniającej w 15. do 18. miesiąca życia.

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym u wszystkich niemowląt uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ($\geq 0,01$ j.m./ml), tężcowi ($\geq 0,01$ j.m./ml), wirusowi polio typu 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie)), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (≥ 10 j.m./ml), a u ponad 97,6% uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnym chorobom wywołanym przez Hib ($\geq 0,15$ µg/ml).

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej u wszystkich badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ($\geq 0,1$ j.m./ml), tężcowi ($\geq 0,1$ j.m./ml), wirusowi polio typu 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/rozdzielenie)), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (≥ 10 j.m./ml), a u ponad 96,6% uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnym chorobom wywołanym przez Hib (≥ 1 µg/ml). W odniesieniu do krztuśca, miesiąc po szczepieniu pierwotnym, 100% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw obu antygenom PT i FHA (≥ 8 EU/ml). Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, 100% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw obu antygenom PT i FHA (≥ 8 EU/ml). Wskaźniki serokonwersji zdefiniowane jako minimum 4-krotny wzrost w porównaniu do poziomu sprzed szczepienia (przed 1. dawką) wynosiły 100% dla anti-PT i anti-FHA w grupie pacjentów narażonych na zakażenie wirusem HIV i zakażonych, a w przypadku grupy pacjentów narażonych na zakażenie wirusem HIV i niezakażonych wynosiły 96,6% dla anti-PT i 89,7% dla anti-FHA.

Skuteczność ochrony przed krztuścem

Skuteczność szczepionki z acelularnymi antygenami krztuścowymi (aP) zawartymi w szczepionce Hexyon wobec najcięższej postaci krztuśca definiowanej przez WHO (≥ 21 dni napadowego kaszlu) udokumentowano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem niemowląt, które otrzymały 3 dawki szczepienia pierwotnego szczepionki DTaP w kraju o wysokiej endemiczności (Senegal). Wyniki tego badania wskazują na konieczność podania dawki uzupełniającej małym dzieciom.

Długotrwałą zdolność acelularnych antygenów krztuśca (aP) zawartych w szczepionce Hexyon do zmniejszenia zachorowalności na krztusiec oraz do kontroli choroby u dzieci wykazano podczas 10-letniego narodowego programu monitorowania krztuśca w Szwecji z zastosowaniem pięciowalentnej szczepionki DTaP-IPV/Hib w schemacie 3, 5, 12 miesięcy życia. Wyniki długoterminowej obserwacji wykazały znaczne zmniejszenie zachorowalności na krztusiec po drugiej dawce niezależnie od zastosowanej szczepionki.

Skuteczność ochrony przed inwazyjnym zakażeniem wywołanym przez Hib

Skuteczność skojarzonej szczepionki DTaP i Hib (pięcio- i sześciowalentnej, w tym szczepionki zawierającej antygen Hib stosowany w szczepionce Hexyon) przeciw inwazyjnemu zakażeniu wywoływanemu przez Hib wykazano w Niemczech podczas dużego (ponad 5-letni okres monitorowania) postmarketingowego badania obserwacyjnego. Skuteczność szczepionki wyniosła 96,7% po pełnym szczepieniu pierwotnym i 98,5% po dawce uzupełniającej (niezależnie od szczepienia pierwotnego).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz tolerancji w miejscu wstrzyknięcia nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W miejscu wstrzyknięcia obserwowano przewlekłe histologiczne zmiany zapalne, które mogą się wolno goić.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan
Potasu diwodorofosforan
Trometamol
Sacharoza
Aminokwasy niezbędne w tym L-fenylalanina

Sodu wodorotlenek, kwas octowy lub kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań.

Adsorbent: patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Dane dotyczące stabilności wskazują, że składniki szczepionki są stabilne w temperaturze do 25°C przez 72 godziny. Z końcem tego okresu szczepionka Hexyon powinna być zużyta lub zniszczona. Dane te mają ułatwić postępowanie pracownikom ochrony zdrowia jedynie w przypadku czasowych wahań temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szczepionka Hexyon w ampułko-strzykawce

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zatyczką tłoka (halobutyl) i końcówką Luer Lock z nasadką typu tip-cap (halobutyl + polipropylen).

Opakowanie po 1, 10 lub 50 lub opakowanie zbiorcze po 50 (5 opakowań po 10) ampułko-strzykawk bez igły (igieł).

Opakowanie po 1 lub 10 ampułko-strzykawk z osobną igłą (igłami) (stal nierdzewna).

Opakowanie po 1 lub 10 ampułko-strzykawk z osobną igłą (igłami) (stal nierdzewna) z osłonką zabezpieczającą (poliwęglan).

Szczepionka Hexyon w fiolce

0,5 ml zawiesiny w fiolce (szkło typu I) z korkiem (halobutyl).

Opakowanie po 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczepionka Hexyon w ampułko-strzykawce

Przed podaniem wstrząsnąć ampułko-strzykawkę do uzyskania jednorodnej, białawej, mętnej zawiesiny.

Przygotowanie do podania

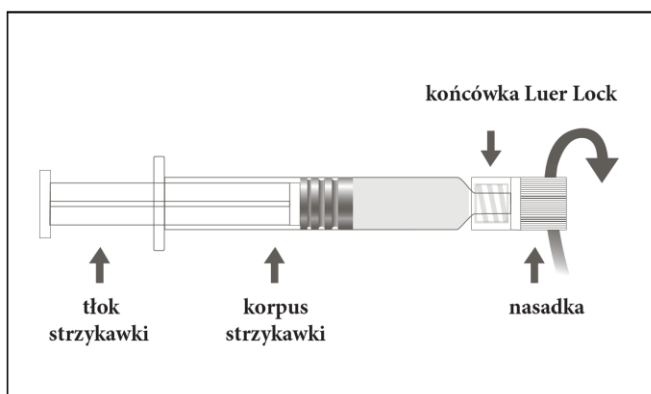
Strzykawka z zawiesiną do wstrzykiwań powinna zostać oceniona wzrokowo przed podaniem.

W przypadku jakichkolwiek obcych cząstek, wycieku, przedwczesnego użycia tłoka lub uszkodzenia nasadki, ampułko-strzykawkę należy wyrzucić.

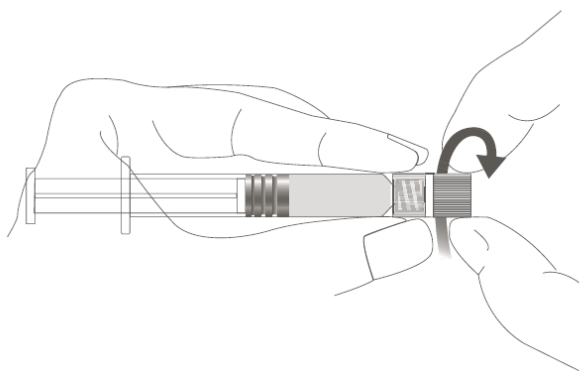
Strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia i nie może być ponownie wykorzystana.

Instrukcja użycia ampułko-strzykawki z końcówką Luer Lock

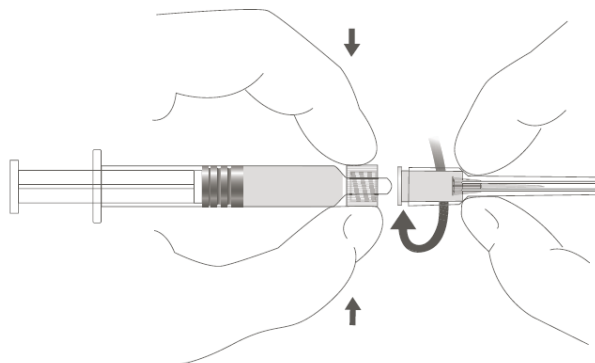
Rycina A: Strzykawka z końcówką Luer Lock z nasadką



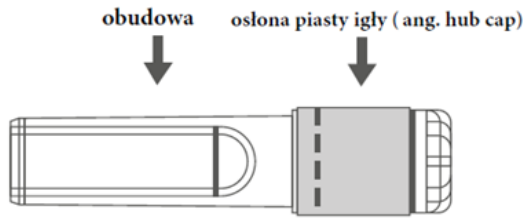
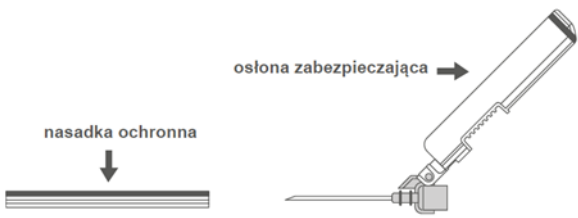
Krok 1: Trzymając końcówkę Luer Lock w jednej ręce (należy unikać trzymania tłoka lub korpusu strzykawki), odkręcić nasadkę przekrecając ją.



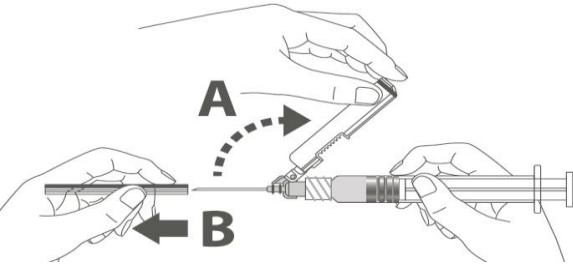
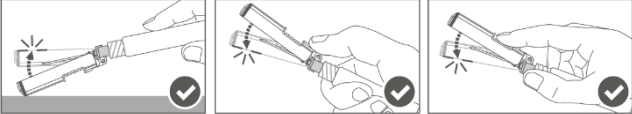
Krok 2: Aby zamocować igłę do strzykawki, należy delikatnie wkręcić ją w końcówkę Luer Lock, aż do wyczucia lekkiego oporu.



Instrukcja dotycząca użycia igły w osłonie zabezpieczającej z ampulko-strzykawką z końcówką Luer Lock

Rycina B: Igła w osłonie zabezpieczającej (w obudowie)	Rycina C: Elementy osłony zabezpieczającej igłę (przygotowane do użycia)
	

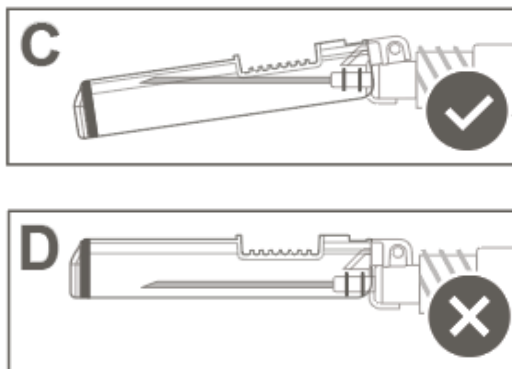
Należy wykonać powyższe Kroki 1 oraz 2, aby przygotować strzykawkę z końcówką Luer Lock i igłą do przymocowania.

Krok 3: Zdjąć obudowę igły. Igła jest zabezpieczona osłoną zabezpieczającą i nasadką ochronną. Krok 4: A: Odsunąć osłonę zabezpieczającą od igły w kierunku korpusu strzykawki pod pokazanym kątem. B: Zdjąć nasadkę ochronną.	
Krok 5: Po wstrzyknięciu zablokować (aktywować) osłonę zabezpieczającą, stosując jedną z trzech (3) przedstawionych technik obsługi jedną ręką: aktywacja na płaskiej powierzchni, kciukiem lub palcem wskazującym. Uwaga: Aktywacja jest potwierdzona słyszalnym i (lub) wyczuwalnym “kliknięciem”.	

Krok 6: Sprawdzić wzrokowo działanie osłony zabezpieczającej. Osłona zabezpieczająca powinna być **całkowicie zablokowana (aktywowana)**, jak pokazano na rysunku C.

Uwaga: Jeśli jest całkowicie zablokowana (aktywowana), igła powinna być ustawiona pod kątem w stosunku do osłony zabezpieczającej.

Rysunek D pokazuje, że osłona zabezpieczająca **NIE jest całkowicie zablokowana (nie jest aktywowana)**.



Ostrzeżenie: Nie należy próbować odblokować (dezaktywować) urządzenia zabezpieczającego poprzez wypychanie igły z osłony zabezpieczającej.

Szczepionka Hexyon w fiolce

Fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia i nie może być ponownie wykorzystana. Przed podaniem wstrząsnąć fiolką do uzyskania jednorodnej, białawej, mętnej zawiesiny.

Zawiesina powinna zostać oceniona wzrokowo przed podaniem. W przypadku jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zaobserwowania zmiany w wyglądzie zawiesiny, należy wyrzucić fiolkę.

Dawka 0,5 ml jest nabierana przy użyciu strzykawki do wstrzykiwań.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francja

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA (-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Szczepionka Hexyon w fiolce
EU/1/13/829/001

Szczepionka Hexyon w ampułko-strzykawce
EU/1/13/829/002
EU/1/13/829/003
EU/1/13/829/004
EU/1/13/829/005
EU/1/13/829/006
EU/1/13/829/007
EU/1/13/829/008
EU/1/13/829/009
EU/1/13/829/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 kwietnia 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 stycznia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>