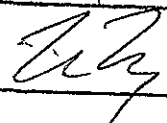


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 9256/24.06.04с	
Др. № 5/1.06.2004	
СЛЪЖЕВИЛ-В	

ANNEX I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HEXAVAC
ХЕКСАВАК

инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, hepatitis B (recombinant) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, adjuvanted.
Адсорбирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна), полиомиелит (инактивирана), хепатит В (рекомбинантна) и *Haemophilus influenzae* тип b (конюгатна)

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доза от 0,5 ml съдържа:

Лекарствени вещества:

Пречистен дифтериен токсид	≥ 20 IU * (30 Lf)
Пречистен тетаничен токсид	≥ 40 IU * (10 Lf)
Пречистен пертусис токсид	25 µg ~
Пречистен филаментозен хемаглутинин на <i>B. pertussis</i>	25 µg -
Повърхностен антиген на вируса на хепатит В **	5,0 µg
Инактивиран полиомиелитен вирус тип 1 (Mahoney).....	D-антиген [^] : 40 единици [†]
Инактивиран полиомиелитен вирус тип 2 (MEF 1).....	D-антиген [^] : 8 единици [†]
Инактивиран полиомиелитен вирус тип 3 (Saukett).....	D-антиген [^] : 32 единици [†]
Полизахарид (полирибозилрибитол фосфат) на <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	12 µg, ковалентно свързан с тетаничен токсид (24 µg)

Адювант – алуминиев хидроксид (0,3 mg)

* Долна граница на доверителния интервал ($p = 0,95$).

** Повърхностен антиген на вируса на хепатит В, произведен от рекомбинантен щам дрожди *Saccharomyces cerevisiae* 2150-2-3.

[^] Количество антиген в краен неразлят продукт според СЗО (Technical Report Series 673, 1992)

[†] Или еквивалентно антигенно съдържание, определено чрез подходящ имунохимичен метод

За помощните вещества: виж точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
HEXAVAC е леко опалесцираща бяла инжекционна суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Тази комбинирана ваксина е показана за първична имунизация и реимунизация на деца срещу дифтерия, тетанус, коклюш, хепатит В, причиняван от всички известни субтипове на вируса, полиомиелит и инвазивни инфекции, причинявани от *Haemophilus influenzae* тип b.



4.2 Дозировка и начин на употреба

Първична ваксинация:

Схемата на първичната имунизация се състои от две или три дози по 0,5 ml, приложени през първата година от живота според официалните препоръки. Трябва да има интервал най-малко от един месец между дозите: като например 2^{ри}, 3^{ти}, 4^{ти} месец ; 2^{ри}, 4^{ти}, 6^{ти} месец; 3^{ти}, 5^{ти} месец.

Реимунизация

След първична имунизация с 2 дози HEXAVAC (т.е. на 3^{ти} и 5^{ти} месец), реимунизацията трябва да се извърши с 1 доза на възраст между 11 и 13 месеца; след първична имунизация с 3 дози HEXAVAC (напр. на 2^{ри}, 3^{ти}, 4^{ти} месец; 2^{ри}, 4^{ти}, 6^{ти} месец) реимунизацията трябва да се извърши с една доза, приложена на възраст между 12 и 18 месеца, според официалните препоръки.

HEXAVAC може да бъде използван за реимунизация при условие че детето е получило пълен курс на първична имунизация с всеки от антигените, съдържащи се в HEXAVAC, независимо дали са приложени като отделни или комбинирани ваксини, произведени от Aventis Pasteur MSD.

Начин на приложение:

HEXAVAC трябва да се прилага интрамускулно в четириглавия или в делтоидния мускул, за предпочитане на различно място при всяка следваща инжекция.

Тази ваксина не трябва да се използва при новородени, подрастващи или възрастни.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към някоя от съставките на ваксината или тежка реакция след предишно приложение на ваксината.

Енцефалопатия в рамките на 7 дни от приложението на предишна доза от ваксина, съдържаща коклюшни антигени (цялоклетъчни или безклетъчни ваксини срещу коклюш).

В тези случаи имунизацията трябва да продължи с ваксина, която не съдържа коклюшна съставка.

Ваксинацията трябва да бъде отложена в случай на висока температура или остро заболяване.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Тази ваксина не трябва да се използва при новородени, подрастващи или възрастни.

На деца, родени от майки, положителни за HBsAg (повърхностен антиген на хепатит В), при раждането трябва да се приложи имуноглобулин срещу хепатит В (HBIG) и рекомбинантна хепатит В ваксина и трябва да завършат целия имунизационен курс срещу хепатит В. Не е проучвано последващо приложение на HEXAVAC за завършване на имунизационния курс срещу хепатит В при деца, родени от майки, положителни за HBsAg и получили имуноглобулин срещу хепатит В, или при деца, родени от майки с неизвестен статус по отношение на хепатит В. HEXAVAC не трябва да се използва при раждането или при последващи дози през първата година от раждането при деца, родени от майки, положителни за HBsAg.



HEXAVAC трябва да се прилага внимателно при лица с тромбоцитопения или нарушения на кръвосъсирването, тъй като при такива лица може да се наблюдава кървене след интрамускулно приложение.

При никакви обстоятелства HEXAVAC не трябва да се прилага вътресъдово. Не трябва да се прилага и интрадермално или подкожно.

Ако е наблюдавана някоя от следните реакции след имунизация с ваксината, решението за прилагане на следващи дози ваксина, съдържащи коклюшна съставка, трябва да се подложи на внимателна преценка на ползата и риска:

Температура ≥ 40 °C в рамките на 48 часа от момента на ваксиниране, за която не е установена друга причина.

Колапс или подобно на шок състояние (хипотоничен-хипореактивен епизод) в рамките на 48 часа след ваксинацията.

Непрекъснат, неповлияващ се плач, продължаващ ≥ 3 часа, появил се в рамките на 48 часа след ваксинацията.

Гърчове с или без температура, появили се в рамките на 3 дни от ваксинацията.

Трябва да се започне антипиретично лечение съгласно препоръките за страната.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да се извършва наблюдение и да има готовност за незабавно прилагане на подходящо лечение в случай на редки анафилактични реакции след прилагане на ваксина.

При деца с анамнеза за тежки реакции в рамките на 48 часа след предишна имунизация с ваксина, съдържаща подобни съставки, по-нататъшната ваксинация трябва внимателно да се обмисли.

Поради дългия инкубационен период на хепатит В е възможно в момента на имунизацията да е налична неустановена инфекция с хепатит В. В такива случаи ваксината може да не предпази от хепатит В.

HEXAVAC не предпазва от хепатитна инфекция с други причинители, напр. хепатит А, хепатит С и хепатит Е или други чернодробни патогени.

HEXAVAC не осигурява защита срещу инвазивни заболявания, причинявани от *Haemophilus influenzae* от други серотипове освен тип b, или срещу менингити с друг произход.

Тъй като всяка доза може да съдържа неустановими следи от неомицин, стрептомицин и полимиксин В, ваксината трябва да се прилага внимателно при лица със свръхчувствителност към тези антибиотици.

Имуногенността на HEXAVAC може да бъде намалена от имуносупресивно лечение или имунен дефицит. В такива случаи се препоръчва да се отложи ваксинацията до края на лечението или до оздравяването. Независимо то това ваксинацията при лица с хроничен имунодефицит, напр. инфекция с HIV, се препоръчва, въпреки че имунният отговор може да бъде ограничен.

По настоящем няма достатъчно данни относно имуногенността при едновременно прилагане на HEXAVAC и PREVENAR. При клинични проучвания, обаче, когато HEXAVAC се е прилагал едновременно с PREVENAR (пневмококова полизахаридна, конюгатна ваксина, адсорбирана) честотата на фебрилните реакции е била по-висока в сравнение с тази, след самостоятелно прилагане на хексавалентната ваксина. Тези реакции в повечето случаи са били умерено тежки (температура по-ниска или равна на 39°C) и преходни.



HEXAVAC не трябва да се смесва в една спринцовка с други ваксини или с други лекарства за парентерално приложение.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Освен в случаите на имunosупресивна терапия (виж т. 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба") не са документирани значими клинични взаимодействия с други лечебни методи или биологични продукти.

Няма данни по отношение на ефикасността и безопасността на едновременно приложение на HEXAVAC с живи вирусни ваксини срещу морбили, паротит и рубеола

{ По настоящем няма достатъчно данни относно имуногенността при едновременното прилагане на HEXAVAC и PREVENAR (пневмококова полизахаридна конюгатна, адсорбирана ваксина).

4.6 Бременност и кърмене

Не се отнася

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се отнася

4.9 Нежелани лекарствени реакции

- *Опит от клинични проучвания*

При клиничните проучвания повече от 3900 деца до 1-годишна възраст и 4400 деца на възраст от 12 до 20 месеца са получили HEXAVAC.

Често съобщавани реакции са зачервяване и/или уплътнение/подуване/болка на инжекционното място, температура ≥ 38 °C, раздразнителност, сънливост, загуба на апетит, безсъние, диария и повръщане. По рядко са съобщавани температура ≥ 40 °C, чувствителност на инжекционното място, продължителен неповлияващ се плач и зачервяване и/или уплътнение > 7 cm на инжекционното място или подуване на целия крайник. Рядко са съобщавани фебрилни гърчове и пронизителен плач. Съобщени са един случай на билатерална едематозна реакция на долните крайници и един случай на хипотонично-хипореактивен епизод.

Тези реакции и симптоми обикновено се появяват в рамките на 48 часа след ваксинацията. Повечето от тях са били леки, обикновено са продължавали не повече от 72 часа и са отзвучавали спонтанно.

С изключение на увеличената честота на температурата ≥ 38 °C след втората доза от първичната имунизация не е забелязано увеличение на честотата на нежеланите реакции между първата, втората и третата дози от първичната имунизация.

Честотата на температурата ≥ 40 °C е по-висока при реимунизацията, но остава < 1 %. Зачервяването и/или уплътнението > 7 cm на инжекционното място са по-чести след реимунизацията, но остават < 1 %. В редки случаи тези реакции са били свързани с подуване на целия крайник.

- *Постмаркетингов опит*

В резултат на широката употреба на HEXAVAC са съобщени следните допълнителни нежелани реакции.



Чести (> 1/100 и < 1/10)

Нарушения на инжекционното място (реакции на инжекционното място):
Оток/сърбеж/уртикария

Редки (> 1/10,000 и < 1/1,000)

Общи нарушения на целия организъм: продължителен или абнормен плач

Много редки (< 1/10 000)

Общи нарушения на целия организъм: алергични реакции /тръпки /умора / хипотонично-хипореактивен епизод / неразположение / оток / бледност / подуване или оток на целия крайник(ци) / преходно локално подуване на лимфни възли

Нарушения на централната и периферна нервна система: Гърчове (фебрилни и нефебрилни) / енцефалит / Енцефалопатия с остър мозъчен оток / нистагъм / синдром на Guillain Barre / хипотония / неврит

Гастро-интестинални нарушения: Коремна болка / метеоризъм / гадене

Тромбоцити, нарушения на кръвосъсирването: петехии / пурпура / тромбоцитопенична пурпура / тромбоцитопения

Психиатрични нарушения: Тревожност / Нарушения на съня

Нарушения на дихателната система: Диспнея или инспираторен стридор

Нарушения на кожата и нейните придатъци: Ангиоедем / еритема / сърбеж / обрив / уртикария

Съдови (екстракардиални) нарушения: зачервяване

- **Възможни нежелани реакции**

В допълнение след прилагане на разрешени за употреба ваксини, сходни с HEXAVAC, са съобщавани други нежелани реакции.

Нежеланите реакции, съобщавани от клиничните проучвания и на база използваните до този момент ваксина на Aventis Pasteur MSD срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна), *Haemophilus influenzae* тип b, (безклетъчна) и инактивираната адсорбирана полиомиелитна ваксина, са включени в списъка на нежеланите реакции на HEXAVAC.

Много редки реакции след употребата на рекомбинантната ваксина срещу хепатит В на Aventis Pasteur MSD са алопекция, хипотония, възпаление на зрителния нерв, лицева парализа, еритема мултиформе и анафилаксия. Както при другите хепатит В ваксини в много от случаите причинна връзка с ваксината не е била установена.

4.9 Предозиране

Не се отнася

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бактериални и вирусни ваксини, комбинирани, АТС код: J07СА

Дифтерийният и тетаничният токсиди са произведени от токсини от култури на *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani* чрез детоксикация с формалдеhid и следващо пречистване. Повърхностният антиген на вируса на хепатит В се произвежда от рекомбинантен шам дрожди (*Saccharomyces cerevisiae*).

Полиомиелитната ваксина се получава от размножаването на полиомиелитни вируси типове 1, 2 и 3 във Vero клетки и последващо пречистване и инактивиране с формалдеhid.

Безклетъчните коклюшни съставки (пертусис токсин: РТ и филаментозен хемаглутинин: FHA) са извлечени от култури на *Bordetella pertussis* и след това всеки от тях е пречистен отделно. Пертусис токсинът (РТ) е детоксикиран отделно с glutаралдеhid, за да се получи токсидът (РТхd). FHA не се детоксикира. Установено е, че РТхd и FHA играят важна роля в защитата срещу коклюш.

Тази ваксина съдържа пречистен капсулен полизахарид (полирибозил-рибитол-фосфат, означаван като PRP) на *Haemophilus influenzae* тип b, свързан ковалентно с тетаничен токсид. Приложен самостоятелно, PRP предизвиква имуен отговор, но е слабо имуногенен при малки деца. Ковалентното свързване на PRP с тетаничен токсид му придава свойства на тимус-зависим антиген, който предизвиква при малки деца специфичен имуен отговор с образуване на анти-PRP IgG и имунологична памет.

Тази ваксина индуцира образуването на специфични хуморални антитела срещу HBsAg (anti-HBs) и срещу дифтерийния и тетаничен токсиди (анти-D и анти-T). Постигането на титри на анти-HBs ≥ 10 mIU/ml и на анти-D и анти-T $\geq 0,01$ IU/ml, измерени 1-2 месеца след третата инжекция, корелира с протекция срещу инфекция с хепатит В и съответно срещу дифтерия и тетанус.

Имуен отговор след първична имунизация

В основното клинично проучване всички деца (100 %) са достигнали протективно ниво на антитела ($\geq 0,01$ IU/ml) към двата дифтерийния и към тетаничния антигени един месец след завършване на първичната имунизация. За коклюша четирикратно увеличение на титрите на антителата към РТ и FHA са достигнали съответно 91,8 % и 90,5 % от децата. Четирикратното увеличение на титрите след имунизацията се счита за знак на сероконверсия, чието клинично значение е неизвестно при липсата на серологични критерии за протекция. Протективните нива на анти-HBs антителата (≥ 10 mIU/ml) са били достигнати при 96,6 % от децата; средните геометрични титри (GMT) са били по-ниски от тези при контролната група. Анти-полиомиелитни титри над граничната стойност от 5 (реципрочна стойност на разреждането в серонейтрализация) срещу полиомиелитен вирус тип 1, 2 и 3 са били достигнати при 100 % от децата и те се считат за предпазени от полиомиелит. След първичната ваксинация 93,7 % от децата имат анти-PRP титър $\geq 0,15$ μ g/ml; GMT са по-ниски в сравнение с тези при контролната група (2,06 μ g/ml спрямо 3,69 μ g/ml).

Имуен отговор след реимунизация

В основното клинично проучване децата, получили HEXAVAC за реимунизация след първична имунизация с HEXAVAC, титри $\geq 0,1$ IU/ml на антитела към тетанус са достигнати при всички деца, а на антитела срещу дифтериен токсид – при 98,8 % от тях. Достигнати са средно 4,3-кратно увеличение на антителните титри съответно към РТ и FHA и всички деца са достигнали протективни титри антитела срещу полиомиелитни вируси тип 1, 2 и 3. Непосредствено преди реимунизацията средните геометрични титри на анти-PRP антителата са



били 0,40 µg/ml и 0,64 µg/ml съответно за HEXAVAC и за контролната група. След реимунизацията GMT се увеличават до 16,7 µg/ml и 23,0 µg/ml съответно за всяка група, което показва силна имунологична памет. Анти-PRP титри $\geq 0,15$ µg/ml и ≥ 1 µg/ml са били достигнати съответно при 100 % и 96,6 % от децата. След реимунизацията 96,6 % от децата достигат анти-HBs титри ≥ 10 mIU/ml. Средно 20,5-кратно увеличение на титрите антитела срещу HBsAg е наблюдавано след реимунизацията. Други проучвания дават подобни и по-високи резултати. В момента се провеждат проучвания, включително за персистиране на антителата, които ще предоставят допълнителна информация по отношение на продължителността на защитата.

При схемата на имунизация с прилагане на ваксината на 3-, 5-, 12-месечна възраст, имунните отговори са съвместими с търсената клинична протекция и са със същата величина като тези, съобщавани преди за HEXAVAC или за други разрешени комбинирани ваксини през втората година от живота.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оценка на фармакокинетични свойства не се изисква за ваксини.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, включващи изпитвания за остра токсичност, хронична токсичност и локална поносимост, не разкриват неочаквани данни и органна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

В една доза се съдържат алуминиев хидроксид (0,3 mg) и буферен разтвор на натриев фосфат, калиев дихидрогенфосфат, натриев карбонат, натриев хидрогенкарбонат, трометамол, захароза, среда 199 (сложна смес от аминокиселини, неорганични соли, витамини и други съставки) и вода за инжекции (до обем 0,5 ml).

6.2 Физико-химични несъвместимости

Тази ваксина не трябва да се смесва в една спринцовка с други ваксини или продукти за парентерално приложение.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява от +2 °C до +8 °C (в хладилник).
Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) със запушалка (хлоробутил) с игла – кутия с 1 спринцовка.

6.6 Препоръки при употреба

Преди употреба ваксината трябва добре да се разклати, за да се получи хомогенна леко опалесцираща бяла суспензия.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AVENTIS PASTEUR MSD, SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Франция

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20020833

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

18.10.2002

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Април 2004.

