

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

#### HEXAVAC

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Vakcína proti záškrtu, tetanu, pertusi (acelulární), poliomyelitidě (inaktivovaná), hepatitidě B (rekombinantní) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typ b s adjuvans.

### 1. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

Každá dávka 0,5 ml (s adjuvans) obsahuje:

Léčivé látky:

Diphtheriae anatoxinum.....	rovný nebo vyšší než 20 IU* (30 Lf)
Tetani anatoxinum.....	rovný nebo vyšší než 40 IU* (10 Lf)
Pertusis anatoxinum.....	25 mikrogramů
Pertusis haemagglutininum filamentosum.....	25 mikrogramů
Antigenum tegiminis hepatitidis B **.....	5,0 mikrogramů
Virus poliomyelitis inactivatum typus 1 (Mahoney).....	D antigen <sup>^</sup> : 40 jednotek <sup>†</sup>
Virus poliomyelitis inactivatum typus 2 (MEF 1).....	D antigen <sup>^</sup> : 8 jednotek <sup>†</sup>
Virus poliomyelitis inactivatum typus 3 (Saukett).....	D antigen <sup>^</sup> : 32 jednotek <sup>†</sup>
Vaccinum haemophili stirpe B conjugatum.....	36 mikrogramů
odpovídá	
Polyribosylribitolu phosphas H.....	12 mikrogramů
Tetani anatoxinum.....	24 mikrogramů

Hydroxid hlinitý (0,3 mg) jako adjuvans

\* Jako dolní hranice spolehlivosti ( $p=0,95$ ).

\*\* Povrchový antigen hepatitidy B získaný z rekombinantního kmene 2150-2-3 kvasinky *Saccharomyces cerevisiae*.

<sup>^</sup> Množství antigenu v konečném hromadném produktu (bulk), podle SZO (TRS 673, 1992)

<sup>†</sup> Nebo odpovídající množství antigenu, stanovené vhodnou imunochemickou metodou.

Pomocné látky – viz. 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné inj. stříkačce.

HEXAVAC je mírně matná bílá suspenze.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1. Indikace**

Tato kombinovaná vakcína je určena pro základní a booster očkování dětí proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, hepatitidě typu B, vyvolané všemi známými subtypy viru, poliomyelitidě a invazivním infekcím vyvolaným *Haemophilus influenzae* typ b.

### **4.2. Dávkování a způsob podání**

#### *Základní vakcinace:*

Základní vakcinační schéma tvoří 2 - 3 dávky 0,5 ml, podané v průběhu prvního roku života, podle daných oficiálních doporučení. Mají být podány v intervalu nejméně 1 měsíce mezi dávkami: na příklad 2., 3., 4. měsíc; 2., 4., 6. měsíc; 3., 5. měsíc.

#### *Posilovací dávka (booster):*

Po základní vakcinaci, provedené 2 dávkami přípravku HEXAVAC (tj. ve věku 3 a 5 měsíců),

musí být posilovací dávka podána mezi 11. a 13. měsícem věku. Po základní vakcinaci třemi dávkami HEXAVAC (tj. 2., 3., 4. měsíc, nebo 2., 4., 6. měsíc), musí být posilovací dávka podána mezi 12. a 18. měsícem věku, podle daných oficiálních doporučení.

HEXAVAC může být použit jako posilovací dávka, pokud batole obdrželo kompletní základní vakcinaci s každým antigenem, obsaženým v přípravku HEXAVAC, bez ohledu na to, zda tyto antigeny byly podány jako monovalentní, nebo kombinované vakcíny, vyrobené Aventis Pasteur MSD.

#### *Způsob podání:*

HEXAVAC má být podán nitrosvalově do čtyřhlavého nebo deltového svalu, nejlépe do různých míst u následných injekcí.

Tato vakcína nemá být použita u novorozenců a u dospívajících i dospělých osob.

### **4.3. Kontraindikace**

Známa přecitlivělost k jakémukoli složce vakcíny, nebo závažné reakce po předchozím podání vakcíny.

Encefalopatie v období 7 dnů po podání předchozí dávky jakékoli vakcíny, obsahující pertusové antigeny (celobuněčné nebo acelulární pertusové vakcíny).

Za těchto okolností má očkování pokračovat s vakcínou, neobsahující pertusovou složku.

Očkování má být odloženo v případě horečky nebo akutního onemocnění.

### **4.4. Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití**

Tato vakcína nemá být použita u novorozenců, u dospívajících nebo dospělých osob.

Novorozenci, narození matkám s pozitivním nálezem povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg), mají po porodu obdržet imunoglobulin proti hepatitidě B (HBIG) a vakcínu proti hepatitidě B (rekombinantní) a dokončit očkovací schéma dalšími dávkami vakcíny proti hepatitidě B. U kojenců narozených HBsAg pozitivním matkám a imunizovaných HBIG ani u kojenců narozených matkám s neznámým stavem HBsAg nebyla studována následná aplikace přípravku HEXAVAC k dokončení očkovacího schématu proti hepatitidě B.

HEXAVAC nemá být použit k očkování novorozenců, nebo k následným dávkám v průběhu prvního roku života u dětí, narozených HBsAg pozitivním matkám.

HEXAVAC má být podáván s opatrností u jedinců s trombocytopenií nebo s krvácivostí, protože po nitrosvalové aplikaci u nich může dojít ke krvácení.

HEXAVAC nesmí být za žádných okolností aplikován nitrocévně. Rovněž nesmí být použita nitrokožní, ani podkožní cesta podání.

Pokud je známo, že se některá z dále uvedených příhod objevila v časové souvislosti s podáním vakcíny, musí se pečlivě uvážit rozhodnutí o aplikaci dalších dávek vakcíny, obsahující pertusovou složku:

Horečka 40°C a vyšší, bez jiné zřejmé příčiny, v období do 48 hodin po vakcinaci.  
Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) v období do 48 hodin po vakcinaci.  
Trvalý, neutišitelný pláč trvající déle než 3 hodiny v období do 48 hodin po vakcinaci.  
Křeče s horečkou nebo bez ní v období do 3 dnů po vakcinaci.

Stejně jako u jiných injekčně podávaných vakcín, musí být pro vzácný případ anafylaktické reakce po podání vakcíny k dispozici pro okamžité použití odpovídající léčba a zajištěn lékařský dohled.

Provedení vakcinace má být pečlivě uváženo u osob, které mají v anamnéze závažné reakce v období do 48 hodin po předchozí injekci vakcíny, obsahující podobné složky.

Protože hepatitida B má dlouhou dobu inkubace, může její nepoznaná infekce probíhat v době očkování. V takových případech pak nemusí vakcína zabránit onemocnění hepatitidou B.

HEXAVAC nezabrání nákaze hepatitidou způsobenou virem hepatitidy A, hepatitidy C, hepatitidy E, nebo jinými patogeny způsobujícími onemocnění jater.

HEXAVAC nezabrání invazivním onemocněním, vyvolaným sérotypy jinými než *Haemophilus influenzae* typ b, nebo meningitidám jiného původu.

Protože každá dávka může obsahovat nezjistitelné stopy neomycinu, streptomycinu a polymyxinu B, musí být s velkou opatrností vakcína podávána osobám s přecitlivělostí k těmto antibiotikům.

Imunogenita vakcíny HEXAVAC může být snížena při imunopresivní léčbě nebo při deficitu imunity. V takových případech je doporučeno odložit vakcinaci do doby ukončení nemoci nebo léčby. U osob s chronickým deficitem imunity, například při HIV infekci, je vakcinace doporučena, i když imunitní odpověď může být omezena.

HEXAVAC nesmí být smíchán ve stejné stříkačce s jinými vakcínami, nebo jinými parenterálně podávanými léky.

#### **4.5. Interakce s jinými medicínskými přípravky a ostatní formy interakce**

Kromě imunopresivní léčby (viz 4.4 Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití) nebyla dokumentována žádná klinicky významná interakce s jinými léky nebo biologickými přípravky.

Nejsou údaje o účinnosti a bezpečnosti současného podání vakcíny HEXAVAC a živé virové očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

Neaplikovatelné.

#### **4.7 Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů**

Neaplikovatelné.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **. Zkušenosti z klinického hodnocení**

V klinických studiích obdrželo HEXAVAC více než 3.900 kojenců a 4.400 batolat (ve věku 12 až 20 měsíců).

Běžně hlášené reakce zahrnovaly zarudnutí a/nebo zatvrdnutí, otok, bolest v místě vpichu, horečku 38°C nebo i vyšší, podrážděnost, ospalost, nechutenství, nespavost, průjem

a zvracení. Méně obvykle byly hlášeny: horečka 40°C nebo i vyšší, bolestivost při tlaku na místo vpichu, dlouhotrvající, neutišitelný pláč, zarudnutí a/nebo zatvrdnutí v místě vpichu

> 7 cm, nebo otok celé končetiny. Vzácně byly hlášeny febrilní křeče a velmi intenzivní pláč. Oboustranné otoky dolních končetin a hypotonicko-hyporeaktivní epizody byly hlášeny jen ojediněle.

Tyto příznaky a symptomy se obvykle objevily v období do 48 hodin po vakcinaci. Byly většinou mírné, obvykle přetrvávaly do 72 hodin a vymizely spontánně.

Nebyl zaznamenán žádný vzestup počtu nežádoucích reakcí po první, druhé a třetí dávce základního očkování, s výjimkou vzestupu počtu případů horečky 38°C a vyšších po druhé dávce základního očkování.

Četnost výskytu horečky  $\geq 40^\circ\text{C}$  byla vyšší po posilovací dávce, zůstala však < 1%. Zarudnutí a/nebo zatvrdnutí v místě injekce > 7 cm bylo častější po posilovací dávce, zůstalo však také < 1 %. Zřídka byly tyto případy spojeny s otokem celé končetiny.

##### **. Zkušenosti po zavedení do běžné praxe**

Další nežádoucí účinky byly hlášeny během používání přípravku HEXAVAC.

##### **Běžně (>1/100 a < 1/10)**

*Obtíže po podání v místě vpichu (nežádoucí účinky v místě vpichu):* edém, pruritus, kopřivka

##### **Vzácně (>1/10.000 a <1/1.000)**

*Celkové - všeobecné obtíže:* prodloužený nebo abnormální neutišitelný pláč

##### **Velmi vzácně (<1/10.000)**

*Celkové - všeobecné obtíže:* alergická reakce, mrazení, únava, hypotonicko-hyporeaktivní příhody, malátnost, edém, pobledlost, otok nebo edém celé končetiny (končetin), přechodný otok místních lymfatických uzlin

*Poruchy centrální a periferní nervové soustavy:* křeče (horečnaté a nehorečnaté), encefalitida, encefalopatie s akutním mozkovým edémem, stáčení očních bulbů, Guillain Barré syndrom, hypotonie, neuritida

*Poruchy gastrointestinálního systému:* bolest břicha, meteorismus, nausea

*Poruchy krvácení a srážení krve, krveních destiček:* petechie, purpura, trombocytopenická purpura, trombocytopenie

*Psychiatrické poruchy:* rozrušení, porucha spánku

*Poruchy dýchacího systému:* dyspnoea nebo pískavý zvuk při vdechu

*Kožní a další poruchy:* angioedém, erytém, pruritus, vyrážka, kopřivka

*Cevní (mimo srdeční) poruchy:* zarudnutí

### **. Možné nežádoucí účinky**

Další nežádoucí účinky byly hlášeny při použití na trhu dostupných vakcín, příbuzných přípravku HEXAVAC.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a při na trhu doposud omezeném použití vakcíny Aventis Pasteur MSD se složkami záškrtu, tetanu, acelulární pertuse a inaktivované poliomyelitidy jsou zahrnuty do seznamu nežádoucích reakcí přípravku HEXAVAC.

Velmi vzácné reakce po podání vakcíny proti hepatitidě B (rekombinantní) firmy Merck zahrnují alopecii, nízký tlak, zánět očního nervu, faciální paralýzu, erythema multiforme, a anafylaxi. Podobně jako u jiných očkovacích látek proti hepatitidě B, v mnoha případech nebyla stanovena příčinná souvislost s podáním vakcíny.

## **4.9. Předávkování**

Neaplikovatelné

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Bakteriální a virové vakcíny, kombinované, ATC kód: J07CA

Difterické a tetanické toxoidy jsou připraveny z toxinů kultur *Corynebacterium diphtheriae*

a *Clostridium tetani* formaldehydovou detoxikací s následnou purifikací. Povrchový antigen viru hepatitidy B je produkován kulturou rekombinantního kmene kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*).

Vakcína proti poliomyelitidě je připravena z virů poliomyelitidy typů 1, 2 a 3, pomnožených na Vero buňkách, purifikovaných a potom inaktivovaných formaldehydem.

Složky acelulární pertuse (pertusový toxin: PT a filamentózní hemaglutinin : FHA) jsou extrahovány z kultur *Bordetella pertussis* a odděleně purifikovány. Pertusový toxin (PT) je samostatně detoxikován glutaraldehydem , aby byl změněn na toxoid (PTxd ). FHA není detoxikován. Bylo prokázáno, že Ptxd a FHA hrají významnou roli v ochraně proti pertusi.

Vakcína obsahuje purifikovaný kapsulární polysacharid (polyribosyl ribitol fosfát: PRP) *Haemophilus influenzae* typ b, konjugovaný na tetanický toxoid. Když je PRP podán samostatně, vyvolá sérologickou odpověď, je však jen slabě imunogenní u kojenců. Kovalentní vazba PRP na tetanický toxoid ho změní na T-buňky dependentní antigen,

který vyvolává u kojenců specifickou IgG protilátkovou odpověď k PRP a zajišťuje imunologickou paměť.

Vakcína vyvolává tvorbu specifických humorálních protilátek proti HBsAg (anti-HBs) a proti difterickým a tetanickým toxoidům (anti-D a anti-T). Vývoj titrů anti-HBs rovných nebo vyšších než 10 mIU/ml a titrů anti-D a anti-T rovných nebo vyšších než 0,01 IU/ml, naměřených za 1 až 2 měsíce po třetí injekci, zajišťuje ochranu před infekcí hepatitidou B a před infekcí záškrtcem a tetanem.

#### *Imunitní odpověď po základní vakcinaci*

V úvodní klinické studii, se u všech kojenců (100%) vytvořily, za měsíc po ukončení základní vakcinace, protilátky proti difterickému i tetanickému antigenu na séroprotektivní úrovni (rovné nebo vyšší než 0,01 IU/ml). Proti pertusi docílilo 91,8% kojenců čtyřnásobný vzestup titrů protilátek proti PT a 90,5% kojenců čtyřnásobný vzestup titrů protilátek proti FHA.

Čtyřnásobný vzestup post-imunizačních titrů je považován za znamení sérokonverze, jejíž klinický význam, při nepřítomnosti sérologické korelace ochrany, je neznámý. Protekční hladiny anti-HBs (rovné nebo vyšší než 10 mIU/ml) byly dosaženy u 96,6% kojenců; geometrické průměry titrů (GMT) byly při srovnání s kontrolní skupinou nižší. Titry protilátek proti poliovirům, vyšší než prahová hodnota 5 (reciproční hodnota ředění při séroneutralizaci), se vytvořily u 100% kojenců proti všem třem typům poliovirů a tyto byly proto považovány za chráněné před poliomyelitidou. Po základní vakcinaci mělo 93,7% kojenců anti-PRP titry rovné nebo větší než 0,15 µg/ml; GMT byly při srovnání s kontrolní skupinou nižší (2,06 µg/ml proti 3,69 µg/ml).

#### *Imunitní odpověď po posilovací dávce*

V úvodní klinické studii, ve které batolata obdržela HEXAVAC jako posilovací dávku po předchozí základní vakcinaci HEXAVAC, byly dosaženy titry protilátek rovné nebo vyšší než 0,1 IU/ml u všech batolat proti tetanu a u 98,8% proti diftérii. Titry protilátek proti PT stouply v průměru 7,4 krát a proti FHA 4,3 krát; u všech batolat se vytvořily protektivní titry protilátek proti polioviru typu 1, 2 a 3. Bezprostředně před posilovací dávkou byly geometrické průměry titrů anti-PRP 0,40 µg/ml po podání HEXAVAC a 0,64 µg/ml v kontrolní skupině. Po posilovací dávce se geometrické průměry titrů zvýšily na 16,7 µg/ml

a 23,0 µg/ml v každé skupině, což prokázalo silnou anamnestickou odpověď. Anti-PRP titry rovné nebo vyšší než 0,15 µg/ml byly dosaženy u 100 % batolat a rovné nebo vyšší než 1 µg/ml u 96,6 %.

Po posilovací dávce se vyvinuly u 96,6 % batolat titry anti-HBs rovné nebo vyšší než 10 mIU/ml.

Po posilovací dávce stouply titry protilátek anti-HBs v průměru 20,5 krát. V jiných studiích byly získány podobné nebo vyšší výsledky. Probíhající surveillance a studie sledování dlouhodobého přetrvávání protilátek poskytnou další informace o trvání ochrany.

Po aplikačním schématu 3, 5 a 12 měsíců byly imunitní odpovědi shodné s požadovanou klinickou ochranou a s úrovní výsledků, které byly již dříve hlášeny po aplikaci HEXAVAC nebo jiných licencovaných kombinovaných vakcín v druhém roce života.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadováno.

## **5.3. Preklinické údaje o bezpečnosti**

Preklinické údaje, zahrnující hodnocení jedné dávky, opakovaných dávek a lokální tolerance, neodhalily žádné neočekávané nálezy a žádné toxické poškození cílových orgánů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Přípravek obsahuje aluminii hydroxidum a pufr obsahující natrii hydrogenophosphas dihydricus, kalii dihydrogenophosphas, natrii carbonas, natrii hydrogenocarbonas, trometamol, saccharosum, nutrimentum M 199 - H (komplexní směs aminokyselin, minerálních solí, vitamínů a dalších složek), aqua pro injectione.

### **6.2. Inkompatibility**

Vakcína nesmí být smíchána v téže stříkačce s jinými vakcínami nebo parenterálně podávanými látkami.

### **6.3. Doba použitelnosti**

36 měsíců

### **6.4. Uchovávání**

Uchovávat při teplotě +2°C až +8°C (v chladničce).  
Nezmrazovat!

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

0,5 ml suspenze v předplněné inj. stříkačce (sklo typu I) s normálním pístem (chlorobutyl) a jehlou – v jednom balení.

### **6.6. Návod k použití**

Před použitím se vakcína dobře protřepe až do vzniku homogenní mírně matné bílé suspenze.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO: 59/172/02-C**

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE: 26. 6. 2002**

## **10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU: 2.4.2003**