

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Infanrix hexa, prášek a suspenze pro injekční suspenzi.

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci 1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum ¹	ne méně než 30 mezinárodních jednotek (IU)
Tetani anatoxinum ¹	ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU)
Antigeny <i>Bordetella pertussis</i> :	
Pertussis anatoxinum (PT) ¹	25 mikrogramů
Pertussis haemagglutininum filamentosum (FHA) ¹	25 mikrogramů
Pertactinum (PRN) ¹	8 mikrogramů
Antigenum tegiminis hepatitidis B (HBs) ^{2,3}	10 mikrogramů
Virus poliomyelitidis inactivatum (IPV)	
typus 1 (kmen Mahoney) ⁴	40 D jednotek antigenu
typus 2 (kmen MEF-1) ⁴	8 D jednotek antigenu
typus 3 (kmen Saukett) ⁴	32 D jednotek antigenu
<i>Haemophilus influenzae</i> typus b polysaccharidum (Polyribosylribitolu phosphas)	10 mikrogramů
conj. cum anatox. tetanico jako nosný protein	přibližně 25 mikrogramů

¹ adsorbováno na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) 0,5 miligramů Al³⁺

² vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*)

³ adsorbováno na fosforečnan hlinitý (AlPO₄) 0,32 miligramů Al³⁺

⁴ pomnoženo na VERO buňkách

Tato vakcína může obsahovat stopy formaldehydu, neomycinu a polymyxinu, které se používají v průběhu výrobního procesu (viz bod 4.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Tato vakcína obsahuje 0,057 nanogramu kyseliny 4-aminobenzoové v jedné dávce a 0,0298 mikrogramu fenylalaninu v jedné dávce (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro injekční suspenzi.

Složky vakcíny proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární), hepatitidě B a poliomyelitidě (inaktivovaná) (DTPa-HBV-IPV) tvoří bílou zakalenou suspenzi.

Lyofilizovaná složka vakcíny proti *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) je bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování kojenců a batolat proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b.

Použití vakcíny Infanrix hexa má být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Základní očkovací schéma spočívá v podání dvou nebo tří dávek (0,5 ml), které mají být podány v souladu s oficiálními doporučeními (v tabulce níže a v bodě 5.1 jsou uvedena schémata hodnocená v klinických studiích).

Přeočkování má být provedeno v souladu s oficiálními doporučeními, v každém případě musí být podána alespoň dávka konjugované vakcíny proti Hib. Vakcína Infanrix hexa může být použita k přeočkování v případě, že obsah antigenů odpovídá oficiálním doporučením.

Základní očkování	Přeočkování	Obecné pokyny
Donošení kojenci		
3 dávky	Přeočkování je nutné	<ul style="list-style-type: none">Mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 1 měsíc.Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe před dovršením věku 18 měsíců.
2 dávky	Přeočkování je nutné	<ul style="list-style-type: none">Mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 2 měsíce.Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe mezi 11. a 13. měsícem věku.
Předčasně narození kojenci, nejméně po 24 týdnech těhotenství		
3 dávky	Přeočkování je nutné	<ul style="list-style-type: none">Mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 1 měsíc.Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe před dovršením věku 18 měsíců.

Podle „Rozšířeného programu imunizace“ (Expanded Program on Immunisation) lze k očkování použít i schéma, kdy se vakcína podává v 6., 10. a ve 14. týdnu věku; může však být použito pouze tehdy, pokud byla při narození provedena vakcinace proti hepatitidě B.

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

Mají být dodržována místně platná imunoprofylaktická opatření proti hepatitidě B.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Infanrix hexa u dětí starších 36 měsíců nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Další dávky je vhodné podávat vždy do jiného místa, než byla podána předchozí dávka.

Instrukce týkající se rekonstituce léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na formaldehyd, neomycin a polymyxin.

Hypersenzitivita po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib.

Infanrix hexa je kontraindikován u kojenců a batolat, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku 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.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením očkování je třeba sestavit podrobnou anamnézu (zejména s ohledem na předchozí očkování a na možný výskyt nežádoucích účinků) a provést klinické vyšetření očkovaného.

Podobně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď (viz bod 5.1).

Vakcína Infanrix hexa neochrání očkované jedince proti nemocem vyvolaným 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 (vyvolané delta činitelem), protože hepatitida D se nevyskytuje bez přítomnosti hepatitidy B.

Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují:

- teplota $\geq 40,0$ °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí;
- kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyposespzivní epizoda) během 48 hodin po očkování;
- trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování;
- křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování.

Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika.

Stejně jako u jiných injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit prospěch a riziko imunizace vakcínou Infanrix hexa nebo její odklad u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy.

Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Infanrix hexa aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení.

Nepodávejte vakcínu Infanrix hexa intravaskulárně nebo intradermálně.

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

Lékař si má být vědom skutečnosti, že pokud je vakcína Infanrix hexa podávána současně s pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV7, PCV10, PCV13), nebo současně s vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV), je výskyt febrilních reakcí častější než při podávání samotné vakcíny Infanrix hexa. Většinou se jednalo o reakce středně závažné (horečka 39 °C nebo méně) a přechodné (viz body 4.5 a 4.8).

Při současném podání vakcíny Infanrix hexa a vakcíny Prevenar 13 byl pozorován zvýšený počet hlášených křečí (s horečkou nebo bez horečky) a hypotonicko-hyposenzitivních epizod (HHE) (viz bod 4.8).

Profylaktické podání antipyretik před aplikací vakcíny nebo bezprostředně po aplikaci může snížit výskyt a intenzitu postvakcinačních febrilních reakcí. Z klinických údajů získaných s použitím paracetamolu a ibuprofenu vyplývá, že profylaktické podání paracetamolu může snížit výskyt horečky, při profylaktickém podání ibuprofenu byl však prokázán pouze omezený účinek na snížení výskytu horečky.

Profylaktické podání antipyretických léčivých přípravků se doporučuje u dětí s epilepsií nebo u dětí s febrilními křečemi v anamnéze.

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými směrnicemi.

Zvláštní populace

Infekce HIV není považována za kontraindikaci. U imunosuprimovaných pacientů nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunitní odpovědi.

Klinické údaje naznačují, že vakcínu Infanrix hexa je možné podat předčasně narozeným kojencům, nicméně dle očekávání byla v této populaci pozorována nižší imunitní odpověď na některé antigeny (viz body 4.8 a 5.1).

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin je třeba zvážit při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené ve ≤ 28 . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u těchto dětí vysoký, nemělo by se očkování odmítat ani oddalovat.

Interference s laboratorními testy

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

Pomocné látky se známým účinkem

Infanrix hexa obsahuje kyselinu 4-aminobenzoovou. Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné) a výjimečně bronchospasmus (zúžení průdušek).

Vakcína obsahuje 0,0298 mikrogramu fenylalaninu v jedné dávce. Fenylalanin může být škodlivý pro jedince s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Vakcína obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakcína Infanrix hexa může být podávána současně s pneumokokovými konjugovanými vakcínami (PCV7, PCV10, PCV13), s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (konjugáty CRM₁₉₇ a TT), s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (konjugát TT), s vakcínou proti meningokokům séroskupiny B (MenB), s perorální vakcínou proti rotavirům a vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV).

Nebylo prokázáno klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi na žádný z jednotlivých antigenů, ale při současném podávání s vakcínou Synflorix byla pozorována nekonzistentní protilátková odpověď na poliovirus typu 2 (séroprotektce byla v rozmezí 78 % až 100 %) a míra imunitní odpovědi na PRP (Hib) antigen ve vakcíně Infanrix hexa po 2 dávkách podaných ve 2 a 4 měsících věku byly vyšší v případě současného podávání s pneumokokovou nebo meningokokovou vakcínou konjugovanou na tetanický toxoid (viz bod 5.1). Klinický význam těchto zjištění není znám.

Při současném podávání vakcíny Infanrix hexa s vakcínou MenB a pneumokokovými konjugovanými vakcínami byly mezi jednotlivými studii pozorovány nekonzistentní výsledky v odpovědích na inaktivovaný poliovirus typu 2, konjugovaný pneumokokový antigen sérotypu 6B a antigen pertusového pertaktinu. Tyto údaje ale nenaznačují klinicky významné interference.

Údaje z klinických studií naznačují, že pokud je vakcína Infanrix hexa podávána současně s pneumokokovými konjugovanými vakcínami, je výskyt febrilních reakcí častější než při podávání samotné vakcíny Infanrix hexa. Údaje z jedné klinické studie naznačují, že pokud je vakcína Infanrix hexa podávána současně s vakcínou MMRV, je výskyt febrilních reakcí častější než při podávání samotné vakcíny Infanrix hexa a podobný jako při podávání samotné MMRV vakcíny (viz body 4.5 a 4.8). Imunitní odpovědi nebyly ovlivněny.

Vzhledem ke zvýšenému riziku výskytu horečky, bolesti v místě vpichu, ztráty chuti k jídlu a podrážděnosti při současném podávání vakcíny Infanrix hexa s vakcínou Men B a 7valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou, má být, pokud je to možné, zvaženo samostatné podání těchto vakcín.

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k tomu, že Infanrix hexa není určen k očkování dospělých, nejsou údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce vakcíny Infanrix hexa pozorována vyšší místní reaktogenita a horečka než po základním očkování.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Četnost nežádoucích účinků vztažená na dávku je definována následujícím způsobem:

Velmi časté:	($\geq 1/10$)
Časté:	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté:	($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Vzácné:	($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Velmi vzácné:	($< 1/10\ 000$)

Níže uvedený bezpečnostní profil nežádoucích účinků je založen na údajích získaných v klinických studiích (údaje od více než 16 000 jedinců) a v průběhu postmarketingového sledování.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Lymfadenopatie ² , trombocytopenie ²
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce ² , anafylaktoidní reakce (včetně kopřivky) ² , alergické reakce (včetně pruritu) ²
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Nechutenství
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Neobvyklá plačtivost, podrážděnost, neklid
	Časté	Nervozita
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence
	Vzácné	Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporesponzivní epizoda) ²
	Velmi vzácné	Křeče (s horečkou nebo bez horečky)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Kašel
	Vzácné	Bronchitida, apnoe ² [viz bod 4.4 apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených ve ≤ 28 . týdnu těhotenství)]
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	Vyrážka, angioedém ²
	Velmi vzácné	Dermatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Horečka ≥ 38 °C, bolest, zarudnutí, lokální otok v místě vpichu (≤ 50 mm)
	Časté	Horečka $> 39,5$ °C, reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu (> 50 mm) ¹
	Méně časté	Difuzní otok končetiny, do které byla vakcína aplikována, občas postihující přilehlý kloub ¹ , únava
	Vzácné	Otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována ^{1,2} , značné otoky ² , zbytnění a puchýřky v místě vpichu ²

¹ U dětí očkovaných v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkovanými celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny.

² Nežádoucí účinky získané při spontánním hlášení.

- Zkušenosti získané při současném podávání s jinými vakcínami:

Při srovnání skupin, u kterých bylo hlášeno použití vakcíny Infanrix hexa spolu s vakcínou Prevenar 13, s těmi, u kterých bylo hlášeno použití samotné vakcíny Infanrix hexa, naznačuje analýza z postmarketingových hlášení možnost zvýšeného rizika výskytu křečů (s horečkou nebo bez horečky) a HHE.

V klinických studiích, ve kterých byla současně podána vakcína Infanrix hexa s vakcínou Prevenar (PCV7) jako posilovací (čtvrtá) dávka těchto vakcín, byla zaznamenána horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ u 43,4 % kojenců očkovaných současně vakcínou Prevenar a vakcínou Infanrix hexa, ve srovnání s 30,5 % kojenců očkovaných samotnou hexavalentní vakcínou. Horečka $\geq 39,5^\circ\text{C}$ byla zaznamenána u 2,6 % kojenců, kteří dostali Infanrix hexa současně s vakcínou Prevenar a u 1,5 % kojenců, kteří dostali samotnou vakcínu Infanrix hexa (viz body 4.4 a 4.5). Po současném podání těchto dvou vakcín byl zaznamenán po základním očkování nižší výskyt a závažnost horečky než po podání posilovací dávky.

Údaje z klinických studií ukazují obdobný výskyt horečky při současném podání vakcíny Infanrix hexa a jiné pneumokokové sacharidové konjugované vakcíny.

V klinické studii, ve které byly některé očkované děti přeočkovány vakcínou Infanrix hexa současně s vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV), byl hlášen výskyt horečky $\geq 38,0^\circ\text{C}$ u 76,6 % dětí, kterým byla podána současně MMRV vakcína a vakcína Infanrix hexa, v porovnání s 48 % dětí, kterým byla podána samotná vakcína Infanrix hexa, a 74,7 % dětí, kterým byla podána samotná MMRV vakcína. Horečka vyšší než $39,5^\circ\text{C}$ byla hlášena u 18 % dětí, kterým byla podána vakcína Infanrix hexa současně s MMRV vakcínou, v porovnání s 3,3 % dětí, kterým byla podána samotná vakcína Infanrix hexa a 19,3 % dětí, kterým byla podána samotná MMRV vakcína (viz body 4.4 a 4.5).

- Bezpečnost u předčasně narozených kojenců:

Vakcína Infanrix hexa byla ve studiích základního očkování podána více než 1 000 předčasně narozeným kojencům (narozeným po 24 až 36 týdnech těhotenství) a více než 200 předčasně narozeným dětem jako přeočkování ve druhém roce života. Ve srovnávacích klinických studiích byl pozorován podobný výskyt příznaků u předčasně narozených i donošených dětí (informace týkající se apnoe viz bod 4.4).

- Bezpečnost u kojenců a batolat, jejichž matky byly během těhotenství očkovány vakcínou dTpa:

Vakcína Infanrix hexa byla ve dvou klinických studiích podána více než 500 subjektů, jejichž matky byly očkovány dTpa (n = 341) nebo placebem (n = 346) během třetího trimestru těhotenství (viz bod 5.1). Bezpečnostní profil vakcíny Infanrix hexa byl podobný bez ohledu na expozici dTpa během těhotenství.

- Zkušenosti získané při používání vakcín proti hepatitidě B:

V extrémně vzácných případech byly hlášeny alergické reakce imitující sérovou nemoc, obrna, neuropatie, neuritida, hypotenze, vaskulitida, lichen planus, multiformní erytém, artritida, svalová slabost, syndrom Guillain-Barré, encefalopatie, encefalitida a meningitida. Příčinná souvislost s vakcinací nebyla prokázána.

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: bakteriální a virové vakcíny, kombinované, ATC kód: J07CA09.

Imunogenicita

Imunogenicita vakcíny Infanrix hexa byla hodnocena v klinických studiích u dětí ve věku od 6 týdnů. Vakcína byla posuzována při podání v dvoudávkových a třídávkových základních očkovacích schématech, včetně schématu „Rozšířeného programu imunizace“, a při přeočkování. Výsledky těchto klinických studií jsou shrnuty dále v následujících tabulkách.

Po absolvování třídávkového základního očkovacího schématu se vytvořila séroprotektivní nebo séropozitivní hladina protilátek proti všem antigenům obsaženým ve vakcíně nejméně u 95,7 % kojenců. Po přeočkování (po 4. dávce) se vytvořila séroprotektivní nebo séropozitivní hladina protilátek proti všem antigenům obsaženým ve vakcíně nejméně u 98,4 % dětí.

Podíl subjektů v procentech s titry protilátek \geq stanovený limit za jeden měsíc po základním třídávkovém očkování a přeočkování vakcínou Infanrix hexa

Protilátky (cut-off hladiny)	Po 3. dávce				Po 4. dávce (Přeočkování během druhého roku života po třídávkovém základním očkování)
	2-3-4 měsíce n = 196 (2 studie)	2-4-6 měsíců n = 1693 (6 studií)	3-4-5 měsíců n = 1055 (6 studií)	6-10-14 týdnů n = 265 (1 studie)	n = 2009 (12 studií)
	%	%	%	%	%
Protilátky proti difterii (0,1 IU/ml)†	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Protilátky proti tetanu (0,1 IU/ml)†	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Protilátky proti PT (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Protilátky proti FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Protilátky proti PRN (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Protilátky proti HBs (10 mIU/ml)†	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Protilátky proti Polio typ 1 (ředění 1/8)†	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Protilátky proti Polio typ 2 (ředění 1/8)†	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Protilátky proti Polio typ 3 (ředění 1/8)†	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Protilátky proti PRP (0,15 μ g/ml)†	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

n = počet subjektů

* V podskupině kojenců, kterým nebyla při narození podána vakcína proti hepatitidě B, mělo 77,7 % subjektů titry protilátek proti HBs \geq 10 mIU/ml.

** Po přeočkování mělo 98,4 % subjektů koncentraci protilátek proti PRP \geq 1 μ g/ml, což svědčí o dlouhodobé ochraně.

† cut-off hladina uznávaná jako protektivní

Po absolvování dvoudávkového základního očkovacího schématu se vytvořila séroprotektivní nebo séropozitivní hladina protilátek proti všem antigenům obsaženým ve vakcíně nejméně u 84,3 % kojenců. Po dokončení očkování sestávajícího se z dvoudávkového základního očkování a přeočkování vakcínou Infanrix hexa se vytvořila séroprotektivní nebo séropozitivní hladina protilátek proti všem antigenům obsaženým ve vakcíně nejméně u 97,9 % subjektů.

Jak vyplývá z různých studií, imunitní odpověď na PRP antigen obsažený ve vakcíně Infanrix hexa po dvou dávkách podaných ve věku 2 a 4 měsíce se liší v případě současného podávání s vakcínou konjugovanou na tetanický toxoid. Vakcína Infanrix hexa zajistí anti-PRP imunitní odpověď (cut-off hladina \geq 0,15 μ g/ml) nejméně u 84 % kojenců. Tento podíl se zvýší na 88 % v případě současného

podání s pneumokokovou vakcínou obsahující tetanický toxoid jako nosič a na 98 % v případě, že je vakcína Infanrix hexa podána současně s TT konjugovanou meningokokovou vakcínou (viz bod 4.5).

Podíl subjektů v procentech s titry protilátek \geq stanovený limit za jeden měsíc po základním dvoudávkovém očkování a přeočkování vakcínou Infanrix hexa

Protilátky (cut-off hladiny)	Po 2. dávce		Po 3. dávce	
	2-4-12 měsíců věku n = 223 (1 studie)	3-5-11 měsíců věku n = 530 (4 studie)	2-4-12 měsíců věku n = 196 (1 studie)	3-5-11 měsíců věku n = 532 (3 studie)
	%	%	%	%
Protilátky proti difterii (0,1 IU/ml)†	99,6	98,0	100,0	100,0
Protilátky proti tetanu (0,1 IU/ml)†	100	100,0	100,0	100,0
Protilátky proti PT (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Protilátky proti FHA (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Protilátky proti PRN (5 EL.U/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Protilátky proti HBs (10 mIU/ml)†	99,5	96,8	99,8	98,9
Protilátky proti Polio typ 1 (ředění 1/8)†	89,6	99,4	98,4	99,8
Protilátky proti Polio typ 2 (ředění 1/8)†	85,6	96,3	98,4	99,4
Protilátky proti Polio typ 3 (ředění 1/8)†	92,8	98,8	97,9	99,2
Protilátky proti PRP (0,15 μ g/ml)†	84,3	91,7	100,0*	99,6*

n = počet subjektů

† cut-off hladina uznávaná jako protektivní

* Po přeočkování mělo 94,4 % subjektů očkovaných podle schématu 2-4-12 měsíců a 97,0 % subjektů očkovaných podle schématu 3-5-11 měsíců koncentraci protilátek proti PRP \geq 1 μ g/ml, což svědčí o dlouhodobé ochraně.

Sérologické koreláty ochrany byly stanoveny pro difterii, tetanus, poliomyelitidu, hepatitidu B a Hib. Pro pertusi není žádný korelát ochrany. Nicméně, vzhledem k tomu, že po podání vakcíny Infanrix hexa je imunitní odpověď na pertusový antigen ekvivalentní jako po podání vakcíny Infanrix (DTPa), považuje se účinnost ochrany těchto dvou vakcín za ekvivalentní.

Účinnost ochrany proti pertusi

Klinická protekce pertusové složky vakcíny Infanrix (DTPa) proti typické pertusi definované podle WHO (tj. ≥ 21 dní paroxysmálního kašle) byla doložena po 3. dávce základního očkování ve studiích uvedených v tabulce níže:

Studie	Země	Očkovací schéma	Účinnost vakcíny	Komentář
Studie kontaktů v domácnosti (prospektivní zaslepená studie)	Německo	3., 4., 5. měsíc	88,7 %	Založeno na údajích získaných od sekundárních kontaktů v domácnostech, kde se vyskytl prvotní případ s typickou pertusí.
Studie účinnosti (sponzorovaná NIH)	Itálie	2., 4., 6. měsíc	84 %	V dalším sledování stejné kohorty byla protektivní účinnost potvrzena až do 60 měsíců po ukončení základního očkování, aniž by byla podána posilovací dávka.

Perzistence imunitní odpovědi

Perzistence imunitní odpovědi na třídávkové základní očkovací schéma (očkování ve věku 2-3-4 měsíce, 3-4-5 měsíců nebo 2-4-6 měsíců) a přeočkování (ve druhém roce života) vakcínou Infanrix hexa byla hodnocena u dětí ve věku 4 – 8 let. Protektivní imunita proti třem typům polioviru a PRP byla pozorována nejméně u 91,0 % dětí a proti difterii a tetanu nejméně u 64,7 % dětí. Proti pertusovým komponentám bylo séropozitivních nejméně 25,4 % dětí (anti-PT), nejméně 97,5 % (anti-FHA) a 87,0 % (anti-PRN).

Podíl subjektů v procentech s titry protilátek indikujícími séroprotekcí/séropozitivitu po základním očkování a po přeočkování vakcínou Infanrix hexa

Protilátky (cut-off hladiny)	Děti ve věku 4 – 5 let		Děti ve věku 7 – 8 let	
	n	%	n	%
Protilátky proti difterii (0,1 IU/ml)†	198	68,7*	51	66,7
Protilátky proti tetanu (0,1 IU/ml)†	198	74,7	51	64,7
Protilátky proti PT (5 EL.U/ml)	197	25,4	161	32,3
Protilátky proti FHA (5 EL.U/ml)	197	97,5	161	98,1
Protilátky proti PRN (5 EL.U/ml)	198	90,9	162	87,0
Protilátky proti HBs (10 mIU/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Protilátky proti Polio typ 1 (ředění 1/8)	185	95,7	145	91,0
Protilátky proti Polio typ 2 (ředění 1/8)	187	95,7	148	91,2
Protilátky proti Polio typ 3 (ředění 1/8)	174	97,7	144	97,2
Protilátky proti PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

n = počet subjektů

* Vzorky testované metodou ELISA s výslednými koncentracemi protilátek proti difterii < 0,1 IU/ml byly znovu testovány s využitím neutralizačního testu na Vero-buňkách (limit séroprotektce ≥ 0,016 IU/ml): u 96,5 % subjektů byla prokázána séroprotektce

§ Počet subjektů ze 2 klinických studií

Bylo prokázáno, že séroprotektivní koncentrace protilátek (≥ 10 mIU/ml) proti hepatitidě B po absolvování třídávkového základního očkovacího schématu a přeočkování vakcínou Infanrix hexa přetrvává u ≥ 85 % subjektů ve věku 4 – 5 let, u ≥ 72 % subjektů ve věku 7 – 8 let, u ≥ 60 % subjektů ve věku 12 – 13 let a u 53,7 % subjektů ve věku 14 - 15 let. Kromě toho, po absolvování dvoudávkového základního očkovacího schématu a přeočkování přetrvávala séroprotektivní koncentrace protilátek proti hepatitidě B u ≥ 48 % subjektů ve věku 11 – 12 let.

Imunologická paměť pro hepatitidu B byla potvrzena u dětí ve věku 4 až 15 let. Tyto děti byly očkovány a přeočkovány vakcínou Infanrix hexa v kojeneckém věku, a když byly očkovány dodatečnou dávkou monovalentní HBV vakcíny, byla protektivní imunita pozorována nejméně u 93 % subjektů.

Imunogenicita u kojenců a batolat, jejichž matky byly během těhotenství očkovány vakcínou dTpa

Imunogenicita vakcíny Infanrix hexa u kojenců a batolat narozených zdravým matkám očkovaným dTpa vakcínou mezi 27. a 36. týdnem těhotenství byla hodnocena ve dvou klinických studiích. Vakcína Infanrix hexa byla kojencům podána zároveň s 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou v třídávkovém základním očkovacím schématu (n = 241) v 2., 4. a 6. měsíci nebo 2., 3., a 4. měsíci, nebo v dvoudávkovém základním očkovacím schématu (n = 27) v 3. a 5. měsíci nebo 2. a 4. měsíci; stejným kojencům/batolatům byla podána jako posilovací dávka od 11. do 18. měsíce (n = 229).

Imunologická data po základním očkování a po přeočkování neukázala žádný klinicky relevantní vliv očkování matky vakcínou dTpa na odpověď kojenců a batolat na antigeny difterie, tetanu, hepatitidy B, inaktivovaného polioviru, *Haemophilus influenzae* typu b nebo pneumokokové antigeny.

U kojenců a batolat, jejichž matky byly během těhotenství očkovány vakcínou dTpa, byly pozorovány nižší koncentrace protilátek proti antigenům pertuse po základním očkování (PT, FHA a PRN) a po přeočkování (PT, FHA). Násobné zvýšení koncentrací protilátek proti pertusi mezi dobou před přeočkováním a 1 měsícem po přeočkování byla u kojenců a batolat, jejichž matkám byla podána vakcína dTpa nebo placebo, ve stejném rozmezí, čímž se prokázala účinná aktivace imunitního systému. Vzhledem k absenci korelátů ochrany proti pertusi není zatím plný klinický význam těchto pozorování znám. Nicméně současná epidemiologická data ohledně pertuse po zavedení dTpa imunizace matek nenaznačují žádný klinický význam této imunitní interference.

Imunogenicita u předčasně narozených kojenců

Imunogenicita vakcíny Infanrix hexa byla hodnocena v rámci tří klinických studií u přibližně 300 předčasně narozených kojenců (narozených po 24 až 36 týdnech těhotenství) po třídávkovém základním očkování ve 2, 4 a 6 měsících věku. Imunogenicita přeočkování v 18 až 24 měsících věku byla hodnocena u přibližně 200 předčasně narozených dětí.

Jeden měsíc po základním očkování mělo nejméně 98,7 % subjektů séroprotektivní hladiny protilátek proti difterii, tetanu a polioviru typu 1 a 2; nejméně 90,9 % subjektů proti hepatitidě B, PRP a polioviru typu 3; a všechny subjekty byly séropozitivní na protilátky proti FHA a PRN, zatímco na protilátky proti PT bylo séropozitivních 94,9 % subjektů.

Jeden měsíc po přeočkování mělo nejméně 98,4 % subjektů séroprotektivní nebo séropozitivní hladiny protilátek proti všem antigenům s výjimkou antigenů PT (kde tento podíl byl nejméně 96,8 %) a hepatitidy B (nejméně 88,7 %). Odpověď na přeočkování ve smyslu násobného nárůstu koncentrací protilátek (15 až 235násobný nárůst) ukazuje, že předčasně narození kojenci adekvátně odpověděli na základní očkování proti všem antigenům obsaženým ve vakcíně Infanrix hexa.

V následné studii provedené u 74 dětí přibližně 2,5 až 3 roky po přeočkování mělo 85,3 % dětí séroprotektivní hladiny protilátek proti hepatitidě B a nejméně 95,7 % proti třem typům polioviru a PRP.

Postmarketingové zkušenosti

Výsledky dlouhodobého sledování ve Švédsku ukazují, že pokud jsou acelulární vakcíny proti pertusi podávány podle základního očkovacího schématu ve 3. a v 5. měsíci s posilovací dávkou přibližně ve 12. měsíci, jsou u dětí účinné. Nicméně, údaje naznačují, že po tomto očkovacím schématu 3 – 5 - 12 měsíců může být ochrana proti pertusi ve věku 7 – 8 let neúplná. To nasvědčuje tomu, že druhá posilovací dávka vakcíny proti pertusi u dětí ve věku 5 – 7 let, které byly dříve očkovány podle tohoto konkrétního schématu, je oprávněná.

Účinnost Hib složky přípravku Infanrix hexa byla ověřena rozsáhlými postmarketingovými studiemi prováděnými v Německu. V nich byla při sledování více než sedm let po základním očkování účinnost Hib složky dvou hexavalentních vakcín, z nichž jedna byla Infanrix hexa, 89,6 % po úplném základním očkování a 100 % po úplném základním očkování a podání posilovací dávky (bez ohledu na vakcínu proti Hib použitou pro základní očkování).

Výsledky probíhajícího národního rutinního sledování v Itálii ukazují, že vakcína Infanrix hexa je účinná v kontrole onemocnění Hib u kojenců, když je očkování provedeno podle primárního očkovacího schématu ve 3. a v 5. měsíci s posilovací dávkou podanou přibližně v 11. měsíci. Po šestileté období od roku 2006, kdy byla vakcína Infanrix hexa hlavní vakcínou obsahující Hib složku užitou k očkování pokrývajícimu více než 95 %, bylo invazivní onemocnění Hib dobře kontrolováno se čtyřmi potvrzenými Hib případy hlášenými u italských dětí mladších než 5 let při pasivním sledování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, specifické toxicity, toxicity po opakovaném podávání a kompatibility složek neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek Hib:

laktóza

Suspenze DTPa-HBV-IPV:

chlorid sodný (NaCl)

kultivační médium M 199 (jako stabilizátor, obsahuje aminokyseliny (včetně fenylalaninu), minerální soli (včetně sodíku a draslíku), vitamíny (včetně kyseliny 4-aminobenzoové) a další látky)

voda pro injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci: doporučuje se použít vakcínu ihned. Bylo však prokázáno, že vakcína je stabilní při 21 °C ještě 8 hodin po rekonstituci.

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 Infanrix hexa podána nebo zlikvidována. Tato data slouží pouze jako návod pro zdravotnické pracovníky v případě dočasných teplotních odchylek při skladování.

Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) s butylpryžovou zátkou.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístem a uzavírací zátkou (butylpryž).

Velikost balení: 1 a 10 dávek, s jehlami nebo bez jehel a vícečetné balení sestávající z 5 balení, z nichž každé obsahuje 10 injekčních lahviček a 10 předplněných injekčních stříkaček bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání může být v předplněné injekční stříkačce obsahující DTPa-HBV-IPV suspenzi pozorována čirá kapalina a bílý sediment. To je normální vzhled.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být dobře protřepán, aby vznikla homogenní zakalená bílá suspenze.

Vakcína se připravuje k použití tak, že se přidá celý obsah předplněné injekční stříkačky do injekční lahvičky s práškem. Vzniklá směs se musí dobře protřepat, aby se před podáním prášek úplně rozpustil.

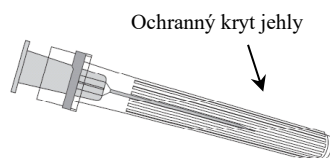
Rekonstituovaná vakcína se jeví jako o něco více zakalená suspenze než kapalná složka vakcíny před rekonstitucí. Toto je normální vzhled.

Suspenze vakcíny musí být před rekonstitucí i po rekonstituci opticky zkontrolována na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a/nebo na netypické změny vzhledu. Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce nesmí být vakcína podána.

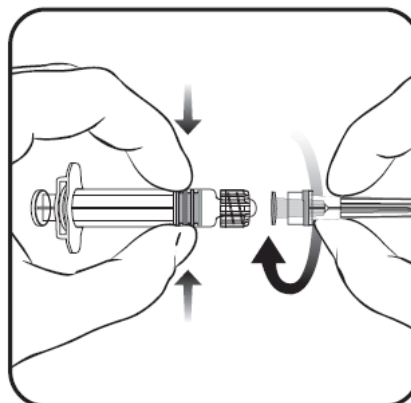
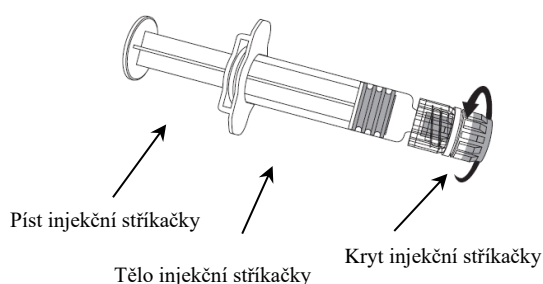
Předplněná injekční stříkačka může být dodávána buď se zakončením bez závitu (CCT - ceramic coated treatment) nebo se závitem (luer lock adaptér s PRTC - plastic rigid tip cap).

- **Pokyny k použití předplněné injekční stříkačky se závitem (luer lock adaptér s PRTC)**

Jehla



Injekční stříkačka



1. V jedné ruce držte **tělo** injekční stříkačky (aniž byste ji drželi za píst) a kryt injekční stříkačky odšroubujte otáčením proti směru hodinových ručiček.
2. Jehlu k injekční stříkačce připevníte tak, že budete jehlou nasazenou na injekční stříkačku otáčet po směru hodinových ručiček, dokud se nezamkne (viz obrázek).
3. Pak odstraňte ochranný kryt jehly, což může jít někdy poněkud ztuha.
4. Vakcínu připravte k použití tak, jak je popsáno výše.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/152/001
EU/1/00/152/002
EU/1/00/152/005
EU/1/00/152/006
EU/1/00/152/021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. října 2000
Datum posledního prodloužení: 31. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

24/03/2022

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