

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Hexacima suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno), hepatitisa B (rDNK), poliomijelitisa (inaktiviranog) i *Haemophilus influenzae* tip b (konjugiranog), adsorbirano.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza¹ (0,5 ml) sadrži:

Toksoid difterije	ne manje od 20 IU ²
Toksoid tetanusa	ne manje od 40 IU ²
Antigeni bakterije <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid hripavca (PT)	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin (FHA)	25 mikrograma
Inaktivirani virus poliomijelitisa ³	
Tip 1 (Mahoney)	40 D-antigen jedinica ⁴
Tip 2 (MEF-1)	8 D-antigen jedinica ⁴
Tip 3 (Saukett)	32 D-antigen jedinica ⁴
Površinski antigen virusa hepatitisa B ⁵	10 mikrograma
Polisaharid bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (poliribozilribitolfosfat (PRP)) konjugiran na protein tetanusa	12 mikrograma
	22-36 mikrograma

¹ Adsorbirana na aluminijev hidroksid, hidratizirani (0,6 mg Al³⁺)

² Kao donja granica pouzdanosti (p= 0,95)

³ Umnožen na Vero stanicama

⁴ Ili ekvivalentna antigenska količina određena primjerenom imunokemijskom metodom

⁵ Proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama kvasca *Hansenula polymorpha*

Cjepivo može sadržavati tragove glutaraldehida, formaldehida, neomicina, streptomicina i polimiksina B koji su korišteni u proizvodnom procesu (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Hexacima je bjelkasta, mutna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hexacima (DTaP-IPV-Hb-Hib) je indicirana za primarno cijepljenje i docijepljivanje dojenčadi i male djece od šest tjedana do 24 mjeseci starosti protiv difterije, tetanusa, hripavca, hepatitisa B, poliomijelitisa i invazivnih bolesti uzrokovanih bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b (Hib).

Primjena ovog cjepiva treba se temeljiti na službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarno cijepljenje:

Primarno cijepljenje provodi se s dvije doze (u razmaku od najmanje 8 tjedana) ili s tri doze (u razmaku od najmanje četiri tjedna) u skladu sa službenim preporukama.

Bez obzira je li doza cjepiva protiv hepatitisa B dobivena po rođenju, cjepivo se može primijeniti po svim shemama cijepljenja, uključujući raspored 6, 10, 14 tjedana starosti prema programu imunizacije EPI (Expanded Program on Immunisation) SZO-a.

Kada je po rođenju dobivena doza cjepiva protiv hepatitisa B, Hexacima se može primijeniti kao dodatna doza cjepiva protiv hepatitisa B počevši od starosne dobi od šest tjedana. Ako je potrebna druga doza cjepiva protiv hepatitisa B prije te starosne dobi, treba se primijeniti monovalentno cjepivo protiv hepatitisa B.

Docjepljivanje:

Nakon završetka primarnog cijepljenja s 2 doze Hexacime mora se provesti docjepljivanje.

Nakon završetka primarnog cijepljenja s 3 doze Hexacime trebalo bi provesti docjepljivanje.

Docjepljivanje treba provesti najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze iz primarnog cijepljenja, u skladu sa službenim preporukama. Mora se primijeniti barem jednu dozu cjepiva koje sadrži Hib.

Dodatne informacije:

Kada nije provedeno cijepljenje protiv hepatitisa B po rođenju, neophodno je docjepljivanje protiv hepatitisa B. Hexacima se može koristiti za docjepljivanje.

Nakon primarnog cijepljenja s 3 doze cjepiva Hexacima prema programu SZO EPI (6, 10, 14 tjedana) kada nije provedeno cijepljenje protiv hepatitisa B po rođenju, mora se provesti docjepljivanje protiv hepatitisa B. Treba primijeniti barem jednu dozu cjepiva protiv poliomijelitisa. Hexacima se može koristiti za docjepljivanje.

Kada je po rođenju provedeno cijepljenje protiv hepatitisa B, nakon 3 doze u primarnom cijepljenju, za docjepljivanje se može primijeniti cjepivo Hexacima ili peterovalentno DTaP-IPV/Hib cjepivo.

Hexacima se može primijeniti za docjepljivanje osoba koje su ranije bile cijepljenje nekim drugim šesterovalentnim cjepivom ili peterovalentnim DTaP-IPV/Hib cjepivom udruženim sa monovalentnim cjepivom protiv hepatitisa B.

Ostala pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Hexacima u djece starije od 24 mjeseca nisu još ustanovljene.

Način primjene

Imunizacija se mora provesti intramuskularnom (i.m.) injekcijom. Preporučena mjesta injiciranja su antero-lateralno područje bedra u dojenčadi i deltoidni mišić u starije djece (moguće već u dobi od 15 mjeseci).

Za upute za primjenu vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktička reakcija nakon prijašnjeg cijepljenja cjepivom Hexacima.

Preosjetljivost na djelatne tvari, na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, na tvari zaostale u tragovima (glutaraldehid, formaldehid, nemicin, streptomycin i polimiksin B), na bilo koje cjepivo protiv hripavca, ili nakon prethodnog cijepljenja cjepivom Hexacima ili drugim cjepivom istog sastava.

Cijepljenje cjepivom Hexacima kontraindicirano je ako pojedinac ima encefalopatiju nepoznate etiologije, nastalu unutar 7 dana nakon prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži komponentu hripavca (cjelostanična ili nestanična cjepiva protiv hripavca).

U takvim je okolnostima potrebno prekinuti cijepljenje protiv hripavca, a shemu cijepljenja treba nastaviti s cjepivima protiv difterije, tetanusa, hepatitisa B, poliomijelitisa i Hib-a.

Cjepivo protiv hripavca ne smije se primijeniti u pacijenata s nekontroliranim neurološkim poremećajem ili nekontroliranom epilepsijom dok se ne odredi terapija, stabilizira stanje i dok koristi ne budu jasno veće od rizika.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hexacima neće spriječiti bolesti prouzročene patogenima koji nisu *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitisa B, poliovirus ili *Haemophilus influenzae* tip b. Međutim, može se očekivati da će imunizacija spriječiti i hepatitis D zato što se hepatitis D (prouzročen delta agensom) ne javlja ako nije prisutna i zaraza hepatitisom B.

Hexacima neće zaštititi od infekcije hepatitisom prouzročene drugim patogenima poput virusa hepatitisa A, hepatitisa C i hepatitisa E ili drugih patogena koji napadaju jetru.

S obzirom na dugu inkubaciju hepatitisa B, postoji mogućnost da je u trenutku cijepljenja prisutna neprepoznata zaraza hepatitisom B. U takvim slučajevima cjepivo možda neće spriječiti infekciju hepatitisom B.

Hexacima ne štiti od zaraznih bolesti koje su prouzročene drugim tipovima bakterije *Haemophilus influenzae* ili drugim uzročnicima meningitisa.

Prije imunizacije

Cijepljenje se mora odgoditi u slučaju umjerene ili teške akutne febrilne bolesti ili infekcije. Blaža infekcija i/ili blago povišena temperatura nije razlog za odgodu cijepljenja.

Prije cijepljenja potrebno je razmotriti povijest bolesti osobe (posebice prethodna cijepljenja i moguće nuspojave). Primjena cjepiva Hexacima mora se pažljivo razmotriti kod osoba koje u anamnezi imaju ozbiljnu ili tešku reakciju unutar 48 sati od prethodnog cijepljenja cjepivom sa sličnim komponentama.

Prije injekcije bilo koje biološke djelatne tvari, osoba odgovorna za primjenu mora poduzeti sve poznate mjere opreza za sprječavanje alergijskih i drugih reakcija. Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, potrebno je osigurati odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor za slučaj anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Ako se prilikom prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži komponentu hripavca pojavila bilo koja od sljedećih reakcija, treba pažljivo razmotriti odluku o davanju daljnjih doza cjepiva koje sadrži komponentu hripavca:

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ unutar 48 sati ako se ne može ustanoviti drugi uzrok;
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonično-hiporesponzivna epizoda) unutar 48 sati od cijepljenja;
- Uporni, neutješni plač koji traje ≥ 3 sata, nastao unutar 48 sati od cijepljenja;

- Konvulzije, sa ili bez vrućice, unutar 3 dana od cijepljenja. Postoje neke okolnosti kao što je visoka incidencija hripavca u kojima potencijalna korist nadmašuje mogući rizik.

Febrilne konvulzije u anamnezi, obiteljska anamneza konvulzija ili sindrom iznenadne smrti dojenčeta (SIDS) nisu kontraindikacija za primjenu cjepiva Hexacima. Djecu s anamnezom febrilnih konvulzija treba pažljivo pratiti jer se takve nuspojave mogu pojaviti unutar 2 do 3 dana nakon cijepljenja.

Ako se prilikom prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa pojavio Guillain-Barréov sindrom ili brahijalni neuritis, odluka o cijepljenju bilo kojim cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa treba se bazirati na pomnoj procjeni mogućih koristi i rizika, poput činjenice je li primarna imunizacija dovršena ili nije. Cijepljenje je obično opravdano kod pojedinaca u kojih primarna imunizacija nije potpuna (tj. primljene su manje od tri doze).

Imunokompromitirani pacijenti (bilo zbog bolesti ili liječenja) možda neće razviti očekivani imunološki odgovor. Preporučuje se odgađanje cijepljenja do kraja takve bolesti ili liječenja. Ipak, cijepljenje pojedinaca s kroničnom imunodeficijencijom (kao što je HIV-infekcija) preporučuje se čak i kad odgovor protutijela može biti ograničen.

Posebne populacije

Nema podataka o primjeni u nedonoščadi. Međutim, mogao bi se zapaziti niži imunološki odgovor, a stupanj kliničke zaštite nije poznat.

Imunološki odgovori na cjepivo nisu ispitani u kontekstu genskog polimorfizma.

U pojedinaca s kroničnim zatajenjem bubrega zapažen je deficit u odgovoru na hepatitis B i treba razmotriti primjenu dodatnih doza cjepiva protiv hepatitisa B u skladu s razinom protutijela protiv površinskog antigena virusa hepatitisa B (anti-HBsAg).

Mjere opreza pri uporabi

Ne injicirati intravaskularno, intradermalno ili supkutano.

Kao i sva ostala cjepiva koja se injiciraju, ovo se cjepivo mora primjenjivati s oprezom u pojedinca koji imaju trombocitopeniju ili poremećaj hemostaze jer prilikom intramuskularne primjene može doći do krvarenja.

Kod primarne imunizacije rano rođene nedonoščadi (rođene \leq 28 tjedana trudnoće), a posebno u onih s nezrelošću dišnog sustava u anamnezi treba uzeti u obzir potencijalni rizik od apneje i potrebu za praćenjem respiratorne funkcije tijekom 48 do 72 sata. S obzirom da je u ovoj skupini dojenčadi korist od cijepljenja visoka, cijepljenje ne treba uskratiti ili ga odgađati.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Budući da se polisaharidni antigen kapsule Hib-a izlučuje u mokraći, može se zapaziti pozitivan test urina unutar 1 do 2 tjedna nakon cijepljenja. Treba obaviti druge testove da bi se potvrdila infekcija Hib-om tijekom ovog razdoblja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci o istovremenoj primjeni cjepiva Hexacima s polisaharidnim konjugiranim cjepivom protiv pneumokoka nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru protutijela na svaki od antigena.

Podaci o istovremenoj primjeni docijepljivanja cjepivom Hexacima s cjepivom protiv ospica-zaušnjaka-rubeole nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru protutijela na svaki od

antigena. Može doći do klinički značajne interferencije u odgovoru protutijela na cjepiva Hexacima i cjepivo protiv varičela te se ta cjepiva ne smiju primjenjivati istovremeno.

Podaci o istovremenoj primjeni cjepiva protiv rotavirusa nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru protutijela na svaki od antigena.

Podaci o istovremenoj primjeni cjepiva Hexacima s konjugiranim cjepivom protiv meningokoka grupe C nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru protutijela na svaki od antigena.

Ako se razmatra istovremena primjena, za imunizaciju se moraju koristiti odvojena mjesta injiciranja.

Hexacima se ne smije miješati s drugim cjepivima ili drugim lijekovima koji se primjenjuju parenteralno.

Nije prijavljena značajna klinička interakcija s drugim lijekovima ili biološkim proizvodima, osim u slučaju imunosupresivne terapije (vidjeti dio 4.4).

Interferencija s laboratorijskim testovima: vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo. Ovo cjepivo nije namijenjeno za primjenu na ženama u reproduktivnoj dobi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

a- Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima provedenima na pojedincima koji su cijepljeni cjepivom Hexacima, najčešće prijavljivane reakcije uključuju bol na mjestu injiciranja, razdražljivost, plač i eritem na mjestu injiciranja. Blago povećana reaktogenost primijećena je nakon primjene prve doze u usporedbi sa sljedećim dozama.

b- Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće pravilo je korišteno za klasifikaciju nuspojava:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i one prijavljene nakon stavljanja na tržište

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcija preosjetljivosti
	Rijetko	Anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Anoreksija (smanjeni apetit)

Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Plač, somnolencija (izrazita pospanost)
	Često	Neuobičajeni plač (produženi plač)
	Rijetko	Konvulzije sa ili bez vrućice*
	Vrlo rijetko	Hipotonične reakcije ili hipotonično-hiporesponzivne epizode (HHE)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Povraćanje
	Često	Proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Bol, eritem i oteklina na mjestu injiciranja, razdražljivost, pireksija (tjelesna temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Često	Otvrdnuće na mjestu injiciranja
	Manje često	Čvorić na mjestu injiciranja, pireksija (tjelesna temperatura $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Rijetko	Opsežne otekline ekstremiteta†

* Nuspojave dobivene spontanom prijavljivanjem

† Vidjeti opis pod c

c- Opis odabranih nuspojava

Opsežne otekline ekstremiteta: u djece su prijavljene jake reakcije na mjestu injiciranja (>50 mm), uključujući opsežne otekline ekstremiteta koje se protežu od mjesta injiciranja do preko jednog ili oba zgloba. Navedene reakcije započinju unutar 24-72 sata nakon cijepljenja, mogu biti udružene s eritemom, toplinom, osjetljivošću na dodir ili boli na mjestu injiciranja i spontano se povlače unutar 3-5 dana. Čini se da je rizik ovisan o broju prethodno primljenih doza nestaničnog cjepiva protiv hripavca, s većim rizikom nakon 4. i 5. doze.

d- Potencijalne nuspojave (tj. nuspojave koje su prijavljene za druga cjepiva koja sadrže jedan ili više sastavnih dijelova cjepiva Hexacima, a ne izravno za cjepivo Hexacima).

Poremećaji živčanog sustava

- Brahijalni neuritis i Guillain-Barréov sindrom prijavljivani su nakon primjene cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa.
- Nakon primjene cjepiva koje sadrži antigen hepatitisa B prijavljivane su periferna neuropatija (poliradikuloneuritis, pareza facijalisa), optički neuritis, demijelinizacija središnjeg živčanog sustava (multipla skleroza).
- Encefalopatija/encefalitis.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Apneja u vrlo rano rođene nedonošćadi (≤ 28 tjedana trudnoće) (vidjeti dio 4.4).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nakon primjene cjepiva koja sadrže *Haemophilus influenzae* tip b mogu se pojaviti edematozne reakcije koje zahvaćaju jedan ili oba donja ekstremiteta. Ako se ta reakcija pojavi, javlja se uglavnom nakon cijepljenja u primovakcinaciji i to unutar nekoliko sati nakon cijepljenja. Udruženi simptomi mogu uključivati cijanozu, crvenilo, prolaznu purpuru i jaki plač. Sve nuspojave prolaze spontano unutar 24 sata ne ostavljajući posljedice.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, bakterijska i virusna cjepiva u kombinaciji, ATK oznaka: J07CA09

U tablicama u nastavku sažeti su podaci za svaku od komponenti:

Tablica 1: Stope serozaštite/serokonverzije* mjesec dana nakon primarnog cijepljenja sa 2 ili 3 doze cjepiva Hexacima

Granična vrijednost protutijela		Dvije doze	Tri doze		
		3-5 mjeseci	6-10-14 tjedana	2-3-4 mjeseca	2-4-6 mjeseci
		N=249**	N=123 do 220†	N=322††	N=934 do 1270‡
		%	%	%	%
Anti-difterija ($\geq 0,01$ IU/ml)		99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tetanus ($\geq 0,01$ IU/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Serokonverzija ††) (Seroški odgovor §)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Anti-FHA (Serokonverzija ††) (Seroški odgovor §)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HB (≥ 10 mIU/ml)	S cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju	/	99,0	/	99,7
	Bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		96,7	100,0	99,7	99,9
Anti-PRP ($\geq 0,15$ μ g/ml)		71,5	95,4	96,2	98,0

* Općenito prihvatljivo kao zamjena (PT, FHA) ili kao korelacija zaštite (ostale komponente)

N=broj ispitanika (prema protokolu)

**3, 5 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju (Finska, Švedska)

† 6, 10, 14 tjedana sa i bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Južnoafrička Republika)

†† 2, 3, 4 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Finska)

‡2, 4, 6 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Argentina, Meksiko, Peru) i s cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju (Costa Rica i Kolumbija)

‡‡ Serokonverzija: minimalno četverostruko povećanje u usporedbi s razinom prije cijepljenja (prije 1. doze)

§ Serološki odgovor: ako je koncentracija protutijela prije cijepljenja bila < 8EU/ml, tada koncentracija protutijela nakon cijepljenja treba biti ≥8EU/ml. Odnosno, koncentracija protutijela nakon cijepljenja treba biti jednaka ili veća (≥) razini prije cijepljenja

Tablica 2: Stope serozaštite/serokonverzije* mjesec dana nakon docjepljivanja s cjepivom Hexacima

Granična vrijednost protutijela		Docjepljivanje u dobi od 11-12 mjeseci nakon dvije doze primarnog cijepljenja		Docjepljivanje tijekom druge godine života nakon tri doze primarnog cijepljenja			
		3-5 mjeseci		6-10-14 tjedana	2-3-4 mjeseca	2-4-6 mjeseci	
		N=249**		N=204†	N=114††	N=177 do 396‡	
		%		%	%	%	
Anti-difterija (≥ 0,1 IU/ml)		100,0	100,0	99,1	97,2		
Anti-tetanus (≥ 0,1 IU/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0		
Anti-PT (Serokonverzija ‡‡) (Serološki odgovor §)		94,3 98,0	94,4 100,0	96,3 100,0	96,2 100,0		
Anti-FHA (Serokonverzija ‡‡)(Serološki odgovor §)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,4 98,1	98,4 100,0		
Anti-HB (≥ 10 mIU/ml)	S cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju	/	100,0	/	99,7		
	Bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju	96,4	98,5	97,3	99,4		
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		100,0	100,0	100,0	100,0		
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		100,0	100,0	100,0	100,0		
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		99,6	100,0	100,0	100,0		
Anti-PRP (≥ 1,0 µg/ml)		93,5	98,5	98,2	98,3		

* Općenito prihvatljivo kao zamjena (PT, FHA) ili kao korelacija zaštite (ostale komponente)

N=broj ispitanika (prema protokolu)

**3, 5 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju (Finska, Švedska)

† 6, 10, 14 tjedana sa i bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Južnoafrička Republika)

†† 2, 3, 4 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Turska)

‡2, 4, 6 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Meksiko) i s cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju (Costa Rica i Kolumbija)

‡‡ Serokonverzija: minimalno četverostruko povećanje u usporedbi s razinom prije cijepljenja (prije 1. doze)

§ Serološki odgovor: ako je koncentracija protutijela prije cijepljenja (prije 1. doze) bila < 8 EU/ml, tada koncentracija protutijela nakon docjepljivanja treba biti ≥8 EU/ml. U suprotnom, koncentracija protutijela nakon docjepljivanja treba biti jednaka ili veća (≥) razini prije cijepljenja (prije 1. doze)

Imunološki odgovori na antigene Hib (PRP) i antigene hripavca (PT i FHA) procijenjeni su nakon primjene 2 doze u podskupini ispitanika koji su primili cjepivo Hexacima (N=148) u dobi od 2, 4, 6 mjeseci. Imunološki odgovor na PRP, PT i FHA antigene mjesec dana nakon davanja 2 doze u dobi od 2 i 4 mjeseca starosti bio je sličan onome koji je zapažen mjesec dana nakon primarnog cijepljenja s 2 doze u dobi od 3 i 5 mjeseci: titar anti-PRP protutijela ≥ 0,15μg/ml zapažen je u 73,0% ispitanika, anti-PT serološki odgovor u 97,9% ispitanika, a anti-FHA serološki odgovor u 98,6% ispitanika.

Djelotvornost cjepiva koje sadrži antigene nestaničnog hripavca (aP) koji su sadržani u cjepivu Hexacima protiv najtežeg tipičnog hripavca koji je opisala Svjetska zdravstvena organizacija (≥ 21 dana paroksizmalnog napadaja kašlja) dokumentirana je u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom među dojenčadi koja je primila 3 doze primarne serije uz primjenu DTaP cjepiva u zemlji s visokim stupnjem endemičnosti (Senegal). U ispitivanju je bila vidljiva potreba za docjepljivanjem u male djece. Dugoročna sposobnost antigena nestaničnog hripavca (aP) sadržanih u cjepivu Hexacima u smanjivanju incidencije hripavca i u kontroli hripavca u djetinjstvu pokazana je u desetogodišnjem nacionalnom praćenju hripavca u Švedskoj s DTaP-IPV/Hib cjepivom u režimu primjene 3, 5, 12 mjeseci. Rezultati dugoročnog praćenja pokazali su dramatično smanjenje incidencije hripavca nakon primjene druge doze bez obzira na cjepivo koje je korišteno.

Učinkovitost kombiniranih cjepiva DTaP i Hib (pentavalentno i heksavalentno, uključujući cjepiva koja sadrže antigen Hib-a iz cjepiva Hexacima) protiv invazivne bolesti Hib-a pokazana je u Njemačkoj kroz opsežno (razdoblje praćenja od preko pet godina) ispitivanje postmarketinškog praćenja. Učinkovitost cjepiva bila je 96,7% kod potpunih primarnih serija, a 98,5% kod docjepljivanja (bez obzira na primarno cijepljenje).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti.

Na mjestima injiciranja zapažene su histološke upalne promjene kod kojih se očekuje sporo ozdravljenje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidrogenfosfat

Kalijev dihidrogenfosfat

Trometamol

Saharoza

Esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin

Voda za injekcije.

Za adsorbens: vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (halobutil) i zatvaračem vrha (halobutil), bez igle.

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (halobutil) i zatvaračem vrha (halobutil), s 1 zasebnom iglom.

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (halobutil) i zatvaračem vrha (halobutil), s 2 zasebne igle.

Veličina pakovanja od 1 ili 10.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene napunjenu štrcaljku treba protresti kako bi se dobila homogena, bjelkasta, mutna suspenzija.

Prije primjene suspenziju treba vizualno pregledati. U slučaju uočavanja prisustva stranih čestica i/ili promjene fizičkog izgleda, napunjenu štrcaljku treba baciti.

Kod štrcaljki bez pričvršćene igle, igla se prvo mora dobro pričvrstiti na štrcaljku, okrećući je za četvrtinu okreta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur SA, 2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon, Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/13/828/002

EU/1/13/828/003

EU/1/13/828/004

EU/1/13/828/005

EU/1/13/828/006

EU/1/13/828/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. travanj 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8

1. NAZIV LIJEKA

Hexacima, suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno), hepatitisa B (rDNK), poliomijelitisa (inaktiviranog) i *Haemophilus influenzae* tip b (konjugiranog), adsorbirano.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza¹ (0,5 ml) sadrži:

Toksoid difterije	ne manje od 20 IU ²
Toksoid tetanusa	ne manje od 40 IU ²
Antigeni bakterije <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid hripavca (PT)	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin (FHA)	25 mikrograma
Inaktivirani virus poliomijelitisa ³	
Tip 1 (Mahoney)	40 D-antigen jedinica ⁴
Tip 2 (MEF-1)	8 D-antigen jedinica ⁴
Tip 3 (Saukett)	32 D-antigen jedinica ⁴
Površinski antigen virusa hepatitisa B ⁵	10 mikrograma
Polisaharid bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (poliribozilribitolfosfat (PRP)) konjugiran na protein tetanusa	12 mikrograma
	22-36 mikrograma

¹ Adsorbirana na aluminijev hidroksid, hidratizirani (0,6 mg Al³⁺)

² Kao donja granica pouzdanosti (p= 0,95)

³ Umnožen na Vero stanicama

⁴ Ili ekvivalentna antigenska količina određena primjerenom imunokemijskom metodom

⁵ Proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama kvasca *Hansenula polymorpha*

Cjepivo može sadržavati tragove glutaraldehida, formaldehida, neomicina, streptomicina i polimiksina B koji su korišteni u proizvodnom procesu (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Hexacima je bjelkasta, mutna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hexacima (DTaP-IPV-Hb-Hib) je indiciran za primarno cijepljenje i docjepljivanje dojenčadi i male djece od šest tjedana do 24 mjeseci starosti protiv difterije, tetanusa, hripavca, hepatitisa B, poliomijelitisa i invazivnih bolesti uzrokovanih bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b (Hib).

Primjena ovog cjepiva treba se temeljiti na službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarno cijepljenje:

Primarno cijepljenje provodi se s dvije doze (u razmaku od najmanje 8 tjedana) ili s tri doze (u razmaku od najmanje četiri tjedna) u skladu sa službenim preporukama.

Bez obzira je li doza cjepiva protiv hepatitisa B dobivena po rođenju, cjepivo se može primijeniti po svim shemama cijepjenja, uključujući raspored 6, 10, 14 tjedana starosti prema programu imunizacije EPI (Expanded Program on Immunisation) SZO-a.

Kada je pri rođenju dobivena doza cjepiva protiv hepatitisa B, Hexacima se može primijeniti kao dodatna doza cjepiva protiv hepatitisa B počevši od starosne dobi od šest tjedana. Ako je potrebna druga doza cjepiva protiv hepatitisa B prije te starosne dobi, treba se primijeniti monovalentno cjepivo protiv hepatitisa B.

Docjepljivanje:

Nakon završetka primarnog cijepjenja s 2 doze Hexacime mora se provesti docjepljivanje.

Nakon završetka primarnog cijepjenja s 3 doze Hexacime, trebalo bi provesti docjepljivanje.

Docjepljivanje treba provesti najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze iz primarnog cijepjenja, u skladu sa službenim preporukama. Mora se primijeniti barem jednu dozu cjepiva koje sadrži Hib.

Dodatne informacije

Kada nije provedeno cijepljenje protiv hepatitisa B po rođenju, neophodno je docjepljivanje protiv hepatitisa B. Hexacima se može koristiti za docjepljivanje.

Nakon primarnog cijepjenja s 3 doze cjepiva Hexacima prema programu SZO EPI (6,10,14 tjedana) kada nije provedeno cijepljenje protiv hepatitisa B po rođenju mora se provesti docjepljivanje protiv hepatitisa B. Treba primijeniti barem jednu dozu cjepiva protiv poliomijelitisa. Hexacima se može koristiti za docjepljivanje.

Kada je pri rođenju provedeno cijepljenje protiv hepatitisa B, nakon 3 doze u primarnom cijepljenju, za docjepljivanje se može primijeniti cjepivo Hexacima ili peterovalentno DTaP-IPV/Hib cjepivo.

Hexacima se može primijeniti za docjepljivanje osoba koje su ranije bile cijepjenje nekim drugim šesterovalentnim cjepivom ili peterovalentnim DTaP-IPV/Hib cjepivom udruženim sa monovalentnim cjepivom protiv hepatitisa B.

Ostala pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Hexacima u djece starije od 24 mjeseca nisu još ustanovljene.

Način primjene

Imunizacija se mora provesti intramuskularnom (i.m) injekcijom. Preporučena mjesta injiciranja su antero-lateralno područje bedra u dojenčadi i deltoidni mišić u starije djece (moguće već u dobi od 15 mjeseci).

Za upute za primjenu vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktička reakcija nakon prijašnjeg cijepjenja cjepivom Hexacima.

Preosjetljivost na djelatne tvari, na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, na tvari zaostale u tragovima (glutaraldehid, formaldehid, nemicin, streptomycin i polimiksinB), na bilo koje cjepivo protiv hripavca, ili nakon prethodnog cijepljenja cjepivom Hexacima ili drugim cjepivom istog sastava.

Cijepljenje cjepivom Hexacima kontraindicirano je ako pojedinac ima encefalopatiju nepoznate etiologije, nastalu unutar 7 dana nakon prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži komponentu hripavca (cjelostanična ili nestanična cjepiva protiv hripavca).

U takvim je okolnostima potrebno prekinuti cijepljenje protiv hripavca, a shemu cijepljenja treba nastaviti s cjepivima protiv difterije, tetanusa, hepatitisa B, poliomijelitisa i Hib-a.

Cjepivo protiv hripavca ne smije se primijeniti u pacijenata s nekontroliranim neurološkim poremećajem ili nekontroliranom epilepsijom dok se ne odredi terapija, stabilizira stanje i dok koristi ne budu jasno veće od rizika.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hexacima neće spriječiti bolesti prouzročene patogenima koji nisu *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitisa B, polio virus ili *Haemophilus influenzae* tip b. Međutim, može se očekivati da će imunizacija spriječiti i hepatitis D zato što se hepatitis D (prouzročen delta agensom) ne javlja ako nije prisutna i zaraza hepatitisom B.

Hexacima neće zaštititi od infekcije hepatitisom prouzročene drugim patogenima poput virusa hepatitisa A, hepatitisa C i hepatitisa E ili drugih patogena koji napadaju jetru.

S obzirom na dugu inkubaciju hepatitisa B, postoji mogućnost da je u trenutku cijepljenja prisutna neprepoznata zaraza hepatitisom B. U takvim slučajevima cjepivo možda neće spriječiti infekciju hepatitisom B.

Hexacima ne štiti od zaraznih bolesti koje su prouzročene drugim tipovima bakterije *Haemophilus influenzae* ili drugim uzročnicima meningitisa.

Prije imunizacije

Cijepljenje se mora odgoditi u slučaju umjerene ili teške akutne febrilne bolesti ili infekcije. Blaža infekcija i/ili blago povišene temperature nije razlog za odgodu cijepljenja.

Prije cijepljenja potrebno je razmotriti povijest bolesti osobe (posebice prethodna cijepljenja i moguće nuspojave). Primjena cjepiva Hexacima mora se pažljivo razmotriti kod osoba koje u anamnezi imaju ozbiljnu ili tešku reakciju unutar 48 sati od prethodnog cijepljenja cjepivom sa sličnim komponentama.

Prije injekcije bilo koje biološke djelatne tvari, osoba odgovorna za primjenu mora poduzeti sve poznate mjere opreza za sprječavanje alergijskih i drugih reakcija. Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, potrebno je osigurati odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor za slučaj anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Ako se prilikom prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži komponentu hripavca pojavila bilo koja od sljedećih reakcija, treba pažljivo razmotriti odluku o davanju daljnjih doza cjepiva koje sadrži komponentu hripavca:

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ unutar 48 sati ako se ne može ustanoviti drugi uzrok;
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonično-hiporesponzivna epizoda) unutar 48 sati od cijepljenja;
- Uporni, neutješni plač koji traje ≥ 3 sata, nastao unutar 48 sati od cijepljenja;
- Konvulzije, s ili bez vrućice, unutar 3 dana od cijepljenja.

Postoje neke okolnosti kao što je visoka incidencija hripavca u kojima potencijalna korist nadmašuje mogući rizik.

Febrilne konvulzije u anamnezi, obiteljska anamneza konvulzija ili sindrom iznenadne smrti dojenčeta (SIDS) nisu kontraindikacija za primjenu cjepiva Hexacima. Djecu s anamnezom febrilnih konvulzija treba pažljivo pratiti jer se takve nuspojave mogu pojaviti unutar 2 do 3 dana nakon cijepljenja.

Ako se prilikom prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa pojavio Guillain-Barréov sindrom ili brahijalni neuritis, odluka o cijepljenju bilo kojim cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa treba se bazirati na pomnoj procjeni mogućih koristi i rizika, poput činjenice je li primarna imunizacija dovršena ili nije. Cijepljenje je obično opravdano kod pojedinaca u kojih primarna imunizacija nije potpuna (tj. primljene su manje od tri doze).

Imunokompromitirani pacijenti (bilo zbog bolesti ili liječenja) možda neće razviti očekivani imunološki odgovor. Preporučuje se odgađanje cijepljenja do kraja takve bolesti ili liječenja. Ipak, cijepljenje pojedinaca s kroničnom imunodeficijencijom (kao što je HIV-infekcija) preporučuje se čak i kad odgovor protutijela može biti ograničen.

Posebne populacije

Nema podataka o primjeni u nedonoščadi. Međutim, mogao bi se zapaziti niži imunološki odgovor, a stupanj kliničke zaštite nije poznat.

Imunološki odgovori na cjepivo nisu ispitani u kontekstu genskog polimorfizma.

U pojedinaca s kroničnim zatajenjem bubrega, zapažen je deficit u odgovoru na hepatitis B i treba razmotriti primjenu dodatnih doza cjepiva protiv hepatitisa B u skladu s razinom protutijela protiv površinskog antigena virusa hepatitisa B (anti-HBsAg).

Mjere opreza pri uporabi

Ne injicirati intravaskularno, intradermalno ili supkutano.

Kao i sva ostala cjepiva koja se injiciraju, ovo se cjepivo mora primjenjivati s oprezom u pojedinca koji imaju trombocitopeniju ili poremećaj hemostaze jer prilikom intramuskularne primjene može doći do krvarenja.

Kod primarne imunizacije rano rođene nedonoščadi (rođene \leq 28 tjedana trudnoće), a posebno u onih s nezrelošću dišnog sustava u anamnezi treba uzeti u obzir potencijalni rizik od apneje i potrebu za praćenjem respiratorne funkcije tijekom 48 do 72 sata. S obzirom da je u ovoj skupini dojenčadi korist od cijepljenja visoka, cijepljenje ne treba uskratiti ili ga odgađati.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Budući da se polisaharidni antigen kapsule Hib-a izlučuje u mokraći, može se zapaziti pozitivni test urina unutar 1 do 2 tjedna nakon cijepljenja. Treba obaviti druge testove da bi se potvrdila infekcija Hib-om tijekom ovog razdoblja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci o istovremenoj primjeni cjepiva Hexacima s polisaharidnim konjugiranim cjepivom protiv pneumokoka nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru protutijela na svaki od antigena.

Podaci o istovremenoj primjeni docijepljivanja cjepivom Hexacima s cjepivom protiv ospica-zaušnjaka-rubeole nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru protutijela na svaki od antigena. Može doći do klinički značajne interferencije u odgovoru protutijela na cjepiva Hexacima i cjepivo protiv varicela te se ta cjepiva ne smiju primjenjivati istovremeno.

Podaci o istovremenoj primjeni cjepiva protiv rotavirusa nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru protutijela na svaki od antigena.

Podaci o istovremenoj primjeni cjepiva Hexacima s konjugiranim cjepivom protiv meningokoka grupe C nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru protutijela na svaki od antigena.

Ako se razmatra istovremena primjena, za imunizaciju se moraju koristiti odvojena mjesta injiciranja.

Hexacima se ne smije miješati s drugim cjepivima ili drugim lijekovima koji se primjenjuju parenteralno.

Nije prijavljena značajna klinička interakcija s drugim lijekovima ili biološkim proizvodima, osim u slučaju imunosupresivne terapije (vidjeti dio 4.4).

Interferencija s laboratorijskim testovima: vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo. Ovo cjepivo nije namijenjeno za primjenu na ženama u reproduktivnoj dobi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

a- Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima provedenima na pojedincima koji su cijepljeni cjepivom Hexacima, najčešće prijavljivane reakcije uključuju bol na mjestu injiciranja, razdražljivost, plač i eritem na mjestu injiciranja. Blago povećana reaktogenost primijećena je nakon primjene prve doze u usporedbi sa sljedećim dozama.

b- Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće pravilo je korišteno za klasifikaciju nuspojava:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i one prijavljene nakon stavljanja na tržište

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcija preosjetljivosti
	Rijetko	Anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Anoreksija (smanjen apetit)
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Plač, somnolencija (izrazita pospanost)
	Često	Neuobičajeni plač (produženi plač)
	Rijetko	Konvulzije sa ili bez vrućice*
	Vrlo rijetko	Hipotonične reakcije ili hipotonično-hiporesponzivne epizode (HHE)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Povraćanje
	Često	Proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Osip

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Bol, eritem i oteklina na mjestu injiciranja, razdražljivost, pireksija (tjelesna temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Često	Otvrdnuće na mjestu injiciranja
	Manje često	Čvorčić na mjestu injiciranja, pireksija (tjelesna temperatura $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Rijetko	Opsežne otekline ekstremiteta†

* Nuspojave dobivene spontanom prijavljivanjem

† Vidjeti opis pod c

c – Opis odabranih nuspojava

Opsežne otekline ekstremiteta: u djece su prijavljene jake reakcije na mjestu injiciranja (>50 mm), uključujući opsežne otekline ekstremiteta koje se protežu od mjesta injiciranja do preko jednog ili oba zglobova. Navedene reakcije započinju unutar 24-72 sata nakon cijepljenja, mogu biti udružene s eritemom, toplinom, osjetljivošću na dodir ili boli na mjestu injiciranja i spontano se povlače unutar 3-5 dana. Čini se da je rizik ovisan o broju prethodno primljenih doza nestaničnog cjepiva protiv hripavca, s većim rizikom nakon 4. i 5. doze.

d- Potencijalne nuspojave (tj. nuspojave koje su prijavljene za druga cjepiva koja sadrže jedan ili više sastavnih dijelova cjepiva Hexacima, a ne izravno za cjepivo Hexacima).

Poremećaji živčanog sustava

- Brahijalni neuritis i Guillain-Barréov sindrom prijavljivani su nakon primjene cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa.
- Nakon primjene cjepiva koje sadrži antigen hepatitisa B prijavljivane su periferna neuropatija (poliradikuloneuritis, pareza facijalisa), optički neuritis, demijelinizacija središnjeg živčanog sustava (multipla skleroza).
- Encefalopatija/encefalitis.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Apneja u vrlo rano rođene nedonoščadi (≤ 28 tjedana trudnoće) (vidjeti dio 4.4).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nakon primjene cjepiva koja sadrže *Haemophilus influenzae* tip b mogu se pojaviti edematozne reakcije koje zahvaćaju jedan ili oba donja ekstremiteta. Ako se ta reakcija pojavi, javlja se uglavnom nakon cijepljenja u primovakcinaciji i to unutar nekoliko sati nakon cijepljenja. Udruženi simptomi mogu uključivati cijanozu, crvenilo, prolaznu purpuru i jaki plač. Sve nuspojave prolaze spontano unutar 24 sata ne ostavljajući posljedice.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva bakterijska i virusna cjepiva u kombinaciji, ATK oznaka: J07CA09

U tablicama u nastavku sažeti su podaci za svaku od komponenti:

Tablica 1: Stope serozaštite/serokonverzije * mjesec dana nakon primarnog cijepljenja sa 2 ili 3 doze cjepiva Hexacima

Granična vrijednost protutijela	Dvije doze	Tri doze			
	3-5 mjeseci	6-10-14 tjedana	2-3-4 mjeseca	2-4-6 mjeseci	
	N=249**	N=123 do 220†	N=322††	N=934 do 1270‡	
	%	%	%	%	
Anti-difterija (≥ 0,01 IU/ml)	99,6	97,6	99,7	97,1	
Anti-tetanus (≥ 0,01 IU/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-PT (Serokonverzija ††) (Seroški odgovor §)	93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7	
Anti-FHA (Serokonverzija ††) (Seroški odgovor §)	92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9	
Anti-HB (≥ 10 mIU/ml)	S cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju	/	99,0	/	99,7
	Bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/razrjeđenje))	90,8	100,0	99,4	99,9	
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1/razrjeđenje))	95,0	98,5	100,0	100,0	
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje))	96,7	100,0	99,7	99,9	
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	71,5	95,4	96,2	98,0	

* Općenito prihvatljivo kao zamjena (PT, FHA) ili kao korelacija zaštite (ostale komponente)

N=broj ispitanika (prema protokolu)

**3, 5 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju (Finska, Švedska)

† 6, 10, 14 tjedana sa i bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Južnoafrička Republika)

†† 2, 3, 4 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Finska)

‡ 2, 4, 6 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Argentina, Meksiko, Peru) i s cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju (Costa Rica i Kolumbija)

‡‡ Serokonverzija: minimalno četverostruko povećanje u usporedbi s razinom prije cijepljenja (prije 1. doze)
 §Seroški odgovor: ako je koncentracija protutijela prije cijepljenja bila < 8EU/ml, tada koncentracija protutijela nakon cijepljenja treba biti ≥8EU/ml. Odnosno, koncentracija protutijela nakon cijepljenja treba biti jednaka ili veća (≥) razini prije cijepljenja

Tablica 2: Stope serozaštite/serokonverzije* mjesec dana nakon docjepljivanja s cjepivom Hexacima

Granična vrijednost protutijela		Docjepljivanje u dobi od 11-12 mjeseci nakon dvije doze primarnog cijepljenja	Docjepljivanje tijekom druge godine života nakon tri doze primarnog cijepljenja		
		3-5 mjeseci	6-10-14 tjedana	2-3-4 mjeseca	2-4-6 mjeseci
		N=249**	N=204†	N=114††	N=177 do 396‡
		%	%	%	%
Anti-difterija (≥ 0,1 IU/ml)		100,0	100,0	99,1	97,2
Anti-tetanus (≥ 0,1 IU/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Serokonverzija ‡‡) (Seroški odgovor §)		94,3 98,0	94,4 100,0	96,3 100,0	96,2 100,0
Anti-FHA (Serokonverzija ‡‡)(Seroški odgovor §)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,4 98,1	98,4 100,0
Anti-HB (≥ 10 mIU/ml)	S cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju	/	100,0	/	99,7
	Bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju	96,4	98,5	97,3	99,4
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje))		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥ 1,0 µg/ml)		93,5	98,5	98,2	98,3

* Općenito prihvatljivo kao zamjena (PT, FHA) ili kao korelacija zaštite (ostale komponente)

N=broj ispitanika (prema protokolu)

**3, 5 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju (Finska, Švedska)

† 6, 10, 14 tjedana sa i bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Južnoafrička Republika)

†† 2, 3, 4 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Turska)

‡2, 4, 6 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Meksiko) i s cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju (Costa Rica i Kolumbija)

‡‡ Serokonverzija: minimalno četverostruko povećanje u usporedbi s razinom prije cijepljenja (prije 1. doze)

§ Seroški odgovor: ako je koncentracija protutijela prije cijepljenja (prije 1. doze) bila < 8 EU/ml, tada koncentracija protutijela nakon docjepljivanja treba biti ≥8 EU/ml. U suprotnom, koncentracija protutijela nakon docjepljivanja treba biti jednaka ili veća (≥) razini prije cijepljenja (prije 1. doze)

Imunološki odgovori na antigene Hib (PRP) i antigene hripavca (PT i FHA) procijenjeni su nakon primjene 2 doze u podskupini ispitanika koji su primili cjepivo Hexacima (N=148) u dobi od 2, 4, 6 mjeseci. Imunološki odgovor na PRP, PT i FHA antigene mjesec dana nakon davanja 2 doze u dobi od 2 i 4 mjeseca starosti bio je sličan onome koji je zapažen mjesec dana nakon primarnog cijepjenja s 2 doze u dobi od 3 i 5 mjeseci: titar anti-PRP protutijela $\geq 0,15\mu\text{g/ml}$ zapažen je u 73,0% ispitanika, anti-PT serološki odgovor u 97,9% ispitanika, a anti FHA serološki odgovor u 98,6% ispitanika.

Djelotvornost cjepiva koje sadrži antigene nestaničnog hripavca (aP) koji su sadržani u cjepivu Hexacima protiv najtežeg tipičnog hripavca koji je opisala Svjetska zdravstvena organizacija (≥ 21 dana paroksizmalnog napadaja kašlja) dokumentirana je u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom među dojenčadi koja je primila 3 doze primarne serije uz primjenu DTaP cjepiva u zemlji s visokim stupnjem endemičnosti (Senegal). U ispitivanju je bila vidljiva potreba za docjepljivanjem u male djece.

Dugoročna sposobnost antigena nestaničnog hripavca (aP) sadržanih u cjepivu Hexacima u smanjivanju incidencije hripavca i u kontroli hripavca u djetinjstvu pokazana je u desetogodišnjem nacionalnom praćenju hripavca u Švedskoj s DTaP-IPV/Hib cjepivom u režimu primjene 3,5,12 mjeseci. Rezultati dugoročnog praćenja pokazali su dramatično smanjenje incidencije hripavca nakon primjene druge doze bez obzira na cjepivo koje je korišteno.

Učinkovitost kombiniranih cjepiva DTaP i Hib (pentavalentno i heksavalentno, uključujući cjepiva koja sadrže antigen Hib-a iz cjepiva Hexacima) protiv invazivne bolesti Hib-a pokazana je u Njemačkoj kroz opsežno (razdoblje praćenja od preko pet godina) ispitivanje post-marketinškog praćenja. Učinkovitost cjepiva bila je 96,7% kod potpunih primarnih serija, a 98,5% kod docjepljivanja (bez obzira na primarno cijepljenje).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti.

Na mjestima injiciranja zapažene su histološke upalne promjene, kod kojih se očekuje sporo ozdravljenje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dinatrijev hidrogenfosfat
Kalijev dihidrogenfosfat
Trometamol
Saharoza
Esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin
Voda za injekcije.
Za adsorbens: vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo tip I) s čepom klipa (halobutil).

Veličina pakovanja od 10.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene bočicu treba protresti kako bi se dobila homogena, bjelkasta, mutna suspenzija.

Prije primjene suspenziju treba vizualno pregledati. U slučaju prisustva stranih čestica i/ili promjene fizičkog izgleda, cjepivo se ne smije koristiti, a bočicu treba baciti u spremnik za medicinski otpad.

Dozu od 0,5 ml izvući pomoću štrcaljke za injekciju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur SA, 2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon, Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/13/828/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. travanj 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORNI (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Sanofi Pasteur SA
1541, avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Francuska

Sanofi Pasteur SA
Calle 8.N°703 (esquina 5)
Parque Industrial Pilar – (1629)
Provincia de Buenos Aires
Argentina

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val-de-Reuil
Francuska

Sanofi Pasteur SA
1541, avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114 Direktive 2001/83/EC, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizicima (RMP)**

Nositelj odobrenja će provoditi ispitivanja i dodatne aktivnosti predviđene Farmakovigilancijskim planom, kako je dogovoreno RMP-om prikazanim u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

Nadalje, nadopunjen RMP trebao bi biti dostavljen:

- Na traženje Europske agencije za lijekove.
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Hexacima – kutija s napunjenom štrcaljkom bez igle, s jednom zasebnom iglom, s dvije zasebne igle. Pakovanje od 1 ili 10.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Hexacima suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno), hepatitisa B (rDNK), poliomijelitisa (inaktiviranog) i *Haemophilus influenzae* tip b (konjugiranog), adsorbirano

DtaP-IPV-HB-Hib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

• Toksoid difterije	≥20 IU
• Toksoid tetanusa	≥40 IU
• Antigeni bakterije <i>Bordetella pertussis</i> : toksoid hripavca (PT)/filamentozni hemaglutinin (FHA)	25/25 µg
• virus poliomijelitisa (inaktivirani) tip 1/2/3	40/8/32 DU
• Površinski antigen virusa hepatitisa B	10 µg
• Polisaharid bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> tip b konjugiran na protein tetanusa	12 µg 22-36 µg

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
trometamol
saharoza
esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin
voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) bez igle

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igle

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) s 1 iglom

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) s 10 igala

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) s 2 igle

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) s 20 igala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u mišić.

Protresti prije uporabe.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: MM/GGGG

9. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Cjepivo čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/13/828/002

EU/1/13/828/003

EU/1/13/828/004

EU/1/13/828/005

EU/1/13/828/006

EU/1/13/828/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Hexacima – kutija s bočicama. Pakovanje od 10.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Hexacima suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno), hepatitisa B (rDNK), poliomijelitisa (inaktiviranog) i *Haemophilus influenzae* tip b (konjugiranog), adsorbirano

DtaP-IPV-HB-Hib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

• Toksoid difterije	≥20 IU
• Toksoid tetanusa	≥40 IU
• Antigeni bakterije <i>Bordetella pertussis</i> : toksoid hripavca (PT)/filamentozni hemaglutinin (FHA)	25/25 µg
• virus poliomijelitisa (inaktivirani) tip 1/2/3	40/8/32 DU
• Površinski antigen virusa hepatitisa B	10 µg
• Polisaharid bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> tip b konjugiran na protein tetanusa	12 µg 22-36 µg

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
trometamol
saharoza
esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin
voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.
10 bočica (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u mišić.
Protresti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: MM/GGGG

9. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Cjepivo čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/13/828/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKOVANJE

Naljepnica – Napunjena štrcaljka

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Hexacima suspenzija za injekciju
DTaP-IPV-HB-Hib
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

Sanofi Pasteur SA

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKOVANJE

Naljepnica – Bočica

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Hexacima suspenzija za injekciju
DTaP-IPV-HB-Hib
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

Sanofi Pasteur SA

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Hexacima suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno), hepatitisa B (rDNK), poliomijelitisa (inaktiviranog) i *Haemophilus influenzae* tip b (konjugiranog), adsorbirano

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži njemu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Hexacima i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi cjepivo Hexacima
3. Kako primjenjivati cjepivo Hexacima
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Hexacima
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Hexacima i za što se koristi

Hexacima je cjepivo (DTaP-IPV-HB-Hib) koje se koristi u svrhu zaštite od zaraznih bolesti.

Hexacima pomaže u zaštiti od difterije, tetanusa, hripavca, hepatitisa B, poliomijelitisa i teških oboljenja prouzročenih bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b. Hexacima se daje djeci od šest tjedana do 24 mjeseca starosti.

Cjepivo potiče tijelo da stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bakterija i virusa koji uzrokuju dolje opisane zarazne bolesti:

- Difterija je zarazna bolest koja obično najprije zahvaća grlo. Infekcija uzrokuje bol i oticanje grla, što može dovesti do gušenja. Bakterija koja uzrokuje ovu bolest, proizvodi i toksin (otrov) koji može oštetiti srce, bubrege i živce.
- Tetanus (često zvan zli grč) obično uzrokuje bakterija tetanusa unesena u duboku ranu. Bakterija proizvodi toksin (otrov) koji uzrokuje grčenje mišića, što dovodi do poteškoća u disanju i mogućeg gušenja.
- Hripavac (često zvan magareći kašalj) je visoko zarazna bakterijska infekcija koja zahvaća dišne putove. Uzrokuje jaki kašalj koji može dovesti do problema s disanjem. Kašalj je često popraćen zvukom hripanja. Kašalj može trajati jedan do dva mjeseca i duže. Hripavac može uzrokovati infekciju uha, infekciju dišnih putova (bronhitis) koja može dugo trajati, upalu pluća (pneumonija), napadaje, oštećenje mozga pa čak i smrt.
- Hepatitis B uzrokuje virus hepatitisa B. Dovodi do oteknuća jetre (upale). U nekih ljudi, virus se može zadržati u tijelu duži period i dovesti do ozbiljnih problema s jetrom, uključujući rak jetre.
- Poliomijelitis (često zvan samo polio) uzrokuju virusi koji zahvaćaju živce. To može uzrokovati paralizu ili mišićnu slabost, najčešće nogu. Ako paraliza zahvati mišiće koji kontroliraju disanje i gutanje, bolest može biti fatalna.
- Infekcije prouzročene bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b (često zvane samo Hib) opasne

su bakterijske infekcije koje mogu prouzročiti meningitis (upalu vanjske ovojnice mozga) što može dovesti do oštećenja mozga, gluhoće, epilepsije ili djelomične sljepoće. Infekcija može izazvati upalu i oticanje grla koje može dovesti do poteškoća u gutanju i disanju te infekcije ostalih dijelova tijela kao što su krv, pluća, koža, kosti i zglobovi.

Važne informacije o zaštiti koju pruža

- Hexacima pomaže u zaštiti od navedenih bolesti samo ako su prouzročene bakterijama odnosno virusima protiv kojih je ovo cjepivo namijenjeno. Vaše dijete može oboljeti od bolesti sa sličnim simptomima prouzročenim drugim bakterijama, odnosno virusima.
- Ovo cjepivo ne sadrži žive bakterije ili viruse i ne može prouzročiti zarazne bolesti protiv kojih pruža zaštitu.
- Ovo cjepivo ne pruža zaštitu od zaraza prouzročenih drugim tipovima bakterije *Haemophilus influenzae* niti od drugih uzročnika meningitisa.
- Hexacima neće zaštititi od zaraze hepatitisom prouzročene drugim uzročnicima poput virusa hepatitisa A, hepatitisa C i hepatitisa E
- S obzirom da se simptomi hepatitisa B dugo razvijaju, postoji mogućnost da je u trenutku cijepljenja prisutna neprepoznata zaraza hepatitisom B. U takvim slučajevima cjepivo možda neće spriječiti zarazu hepatitisom B.
- Upamtite da niti jedno cjepivo ne pruža potpunu, doživotnu zaštitu u svih ljudi koji se cijepuju.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi cjepivo Hexacima

Kako biste bili sigurni da je cjepivo Hexacima prikladno za Vaše dijete, važno je da obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se neke od dolje navedenih točaka odnose na Vaše dijete. Ako Vam nešto nije u potpunosti razumljivo, zamolite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru da Vam objasni.

Vaše se dijete ne smije cijepiti cjepivom Hexacima ako:

- je imalo poremećaj u disanju ili oteklinu lica (anafilaktična reakcija) nakon primjene cjepiva Hexacim
- je imalo alergijsku reakciju
 - na djelatne tvari,
 - na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6,
 - na glutaraldehid, formaldehid, neomicin, streptomycin ili polimiksin B jer se ove tvari koriste u postupku proizvodnje
 - na prethodno cijepljenje cjepivom Hexacima ili nekim drugim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, hepatitisa B i Hemofilusa influence tip b
- je imalo teške reakcije koje su zahvatile mozak (encefalopatiju) unutar 7 dana od prethodne doze cjepiva protiv hripavca (nestaničnog ili cjelostaničnog cjepiva protiv hripavca).
- ima nekontrolirano stanje ili tešku bolest koja zahvaća mozak (nekontrolirani neurološki poremećaj) ili nekontroliranu epilepsiju.

Upozorenja i mjere opreza

Prije cijepljenja recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako Vaše dijete:

- ima umjerenu ili visoku temperaturu ili akutnu bolest (npr. vrućicu, grlobolju, kašalj, prehladu ili gripu). U tom slučaju cijepljenje cjepivom Hexacima može se odgoditi do oporavka Vašeg djeteta.
- je prilikom prethodnog cijepljenja bilo kojim cjepivom protiv hripavca imalo bilo koju od sljedećih reakcija, treba pažljivo razmotriti odluku o davanju daljnjih doza cjepiva koje sadrži komponentu hripavca:
 - vrućica 40°C ili više unutar 48 sati ako se ne može ustanoviti drugi uzrok
 - kolaps ili stanje slično šoku s hipotonično-hiporesponzivnom epizodom (pad energije) unutar 48 sati od cijepljenja

- uporni, neutješni plač koji traje 3 sata ili više, nastao unutar 48 sati od cijepljenja
- konvulzije, sa ili bez vrućice, unutar 3 dana od cijepljenja.
- je ranije imalo Guillain-Barréov sindrom (privremena upala živaca koja uzrokuje bol, gubitak osjeta i nemogućnosti pokretanja) ili brahijalni neuritis (jaka bol i smanjena pokretljivost ruke i ramena) nakon dobivanja cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa (inaktivirani toksin tetanusa). Liječnik će odlučiti hoće li se Vaše dijete i dalje cijepiti cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa.
- prima terapiju koja potiskuje njegov imunološki sustav (prirodna obrana organizma) ili ako Vaše dijete ima bilo koju bolest koja oslabljuje imunološki sustav. U tim slučajevima imunološki odgovor na cjepivo može biti umanjen. Tada se uobičajeno preporučuje odgoditi cijepljenje do završetka terapije ili do ozdravljenja. Ipak, djeca s dugotrajnim problemima s imunološkim sustavom kao što je HIV-infekcija (AIDS) mogu se cijepiti cjepivom Hexacima iako njih cjepivo neće štiti kao zdravu djecu.
- boluje od akutne ili kronične bolesti uključujući kroničnu bubrežnu insuficijenciju ili zakazivanje bubrega (nemogućnost bubrega da pravilno rade).
- boluje od bilo koje nedijagnosticirane bolesti mozga ili epilepsije koja nije kontrolirana. Vaš liječnik će procijeniti moguće koristi koje nudi cijepljenje.
- ima bilo kakve probleme s krvlju koji uzrokuju laki nastanak modrica ili dugotrajno krvarenje nakon lakših posjekotina. Liječnik će Vas posavjetovati treba li se Vaše dijete cijepiti cjepivom Hexacima.

Drugi lijekovi ili cjepiva i Hexacima

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima ili je nedavno uzimalo bilo koje druge lijekove ili bi moglo uzimati bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

Hexacima se može istovremeno primijeniti s drugim cjepivima, kao što su cjepiva protiv pneumokoka, cjepiva protiv ospica-zaušnjaka-rubeole, cjepiva protiv rotavirusa ili cjepiva protiv meningokoka. Kada se daje istovremeno s drugim cjepivima, Hexacima će biti primijenjena na neko drugo mjesto aplikacije.

3. Kako primjenjivati cjepivo Hexacima

Cjepivo Hexacima će Vašem djetetu dati liječnik ili medicinska sestra koji su osposobljeni i pripremljeni za cijepljenje i postupanje u slučaju pojave bilo kakve neuobičajene ozbiljne alergijske reakcije na cijepljenje (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").

Hexacima se daje kao injekcija u mišić (intramuskularnim putem, i.m.) u gornji dio natkoljenice ili nadlaktice Vašeg djeteta. Cjepivo se nikada ne smije injicirati u krvnu žilu, u kožu ili potkožno.

Preporučena doza je:

Prva serija cijepljenja (primarno cijepljenje)

Vaše dijete će primiti dvije injekcije u razmaku od dva mjeseca ili tri injekcije u razmaku od jedan do dva mjeseca (razmak od najmanje četiri tjedna). Ovo cjepivo treba se koristiti u skladu s nacionalnim programom cijepljenja.

Dodatne injekcije (docijepjivanje)

Nakon primarnog cijepljenja, u skladu sa službenim preporukama, dijete treba docijepiti najmanje nakon 6 mjeseci nakon što je primilo zadnju dozu u primarnom cijepljenju. Vaš liječnik će odlučiti kada je potrebno docijepiti dijete.

Ako ste zaboravili jednu dozu cjepiva Hexacima

Ako propustite zakazani termin cijepljenja, važno je da se posavjetujete s Vašim liječnikom (ili medicinskom sestrom) koji će odlučiti kada Vaše dijete mora primiti propuštenu dozu.

Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre kako bi Vaše dijete primilo kompletno cijepljenje. U suprotnome, Vaše dijete možda neće biti potpuno zaštićeno od bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktička reakcija)

Ako se bilo koji od navedenih simptoma pojavi nakon što ste napustili mjesto gdje je Vaše dijete primilo injekciju, ODMAH se morate javiti liječniku:

- poteškoće u disanju
- modar jezik ili usne
- osip
- oticanje lica ili grla
- nagla i ozbiljna malaksalost uz pad krvnog tlaka koji uzrokuje omaglicu i gubitak svijesti, ubrzan puls povezan s respiratornim poremećajem

Ti se simptomi (znakovi ili simptomi anafilaktičke reakcije) obično javljaju ubrzo nakon cijepljenja i dok se dijete još uvijek nalazi u bolnici ili u liječničkoj ordinaciji.

Ozbiljne alergijske reakcije javljaju se rijetko (javlja se kod manje od 1 od 1 000 osoba) nakon primanja ovog cjepiva.

Ostale nuspojave

Ako primijetite bilo koju dolje navedenu nuspojavu, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

- Vrlo česte nuspojave (prijavljene u više od 1 na 10 djece):
 - gubitak apetita (anoreksija)
 - plač
 - pospanost (somnolencija)
 - povraćanje
 - bol, crvenilo (eritem), otekline na mjestu uboda
 - razdražljivost
 - vrućica (temperatura 38°C ili više)
- Česte nuspojave (prijavljene u manje od 1 djeteta na 10 djece):
 - neuobičajeni plač (produženi plač)
 - proljev
 - otvrdnuće na mjestu uboda (induracija)
- Manje česte nuspojave (prijavljene u manje od 1 djeteta na 100 djece):
 - alergijske reakcije
 - čvorić na mjestu uboda,
 - vrućica (temperatura 39,6°C ili više)
- Rijetke nuspojave (prijavljene u manje od 1 djeteta na 1000 djece):
 - osip
 - opsežna reakcija na mjestu uboda (veća od 5 cm), uključujući opsežnu oteklinu ekstremiteta koja se proteže od mjesta primjene preko jednog ili oba susjedna zgloba. Navedene reakcije započinju unutar 24-72 sata nakon cijepljenja, mogu biti udružene s crvenilom, toplinom, osjetljivošću na dodir ili boli na mjestu uboda i povlače se bez liječenja unutar 3-5 dana.
 - napadaji (konvulzije) sa ili bez vrućice.
- Vrlo rijetke nuspojave (prijavljene u manje od 1 djeteta na 10 000 djece):
 - epizode kada dijete ulazi u stanje slično šoku ili u razdoblje bljedila, mlohavosti i smanjenog odgovora na podražaje (hipotonične ili hipotonično-hiporesponzivne epizode).

Potencijalne nuspojave

Ostale nuspojave koje nisu gore navedene, a prijavljene su povremeno za druga cjepiva protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, hepatitisa B i Hemofilusa influence tip b, a ne direktno za cjepivo Hexacima:

- privremena upala živaca koja uzrokuje bol, paralizu i poremećaj osjeta (Guillain-Barréov sindrom) i jaka bol i smanjena mogućnosti pokretanja nadlaktice i ramena (brahijalni neuritis) prijavljene su nakon primjene cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa
- upala nekoliko živaca koja uzrokuje poremećaj osjeta ili slabost udova (poliradikuloneuritis), pareza facijalisa, smetnje vida, iznenadno zamračenje ili gubitak vida (optički neuritis), upala mozga i leđne moždine (demijelinizacija središnjeg živčanog sustava, multipla skleroza) prijavljeni su nakon primjene cjepiva koje sadrži antigen hepatitisa B.
- Otekline ili upala mozga (encefalopatija/encefalitis).
- Kod vrlo rano rođene nedonoščadi (u ili prije 28. tjedna trudnoće), 2-3 dana nakon cijepljenja mogu se pojaviti duži razmaci između udisaja nego normalno.
- Otekline jednog ili oba donja ekstremiteta. To se može pojaviti zajedno s plavo-ljubičastom bojom kože (cijanoza), crvenilom, malim područjima krvarenja u kožu (prolazna purpura) i jakim plačem nakon cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tipa b. Ako se ta reakcija pojavi, javlja se nakon prvih (primarnog) cijepljenja i vidljiva je unutar nekoliko sati poslije cijepljenja. Svi simptomi potpuno nestaju bez liječenja unutar 24 sata.

Prijavlivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati cjepivo Hexacima

Ovo cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakovanju i naljepnici iza oznake roka valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Cjepivo čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što Hexacima sadrži

Jedna doza (0,5 ml)¹ sadrži sljedeće djelatne tvari:

Toksoid difterije	ne manje od 20 IU ²
Toksoid tetanusa	ne manje od 40 IU ²
Antigeni bakterije <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid hripavca (PT)	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin (FHA)	25 mikrograma
Inaktivirani virus poliomijelitisa ³	
Tip 1 (Mahoney)	40 D-antigen jedinica ⁴
Tip 2 (MEF-1)	8 D-antigen jedinica ⁴
Tip 3 (Saukett)	32 D-antigen jedinica ⁴
Površinski antigen virusa hepatitisa B ⁵	10 mikrograma

Polisaharid bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (poliribozilribitolfosfat (PRP)) konjugiran na protein tetanusa	12 mikrograma 22-36 mikrograma
---	-----------------------------------

¹ Adsorbirana na aluminijev hidroksid, hidratizirani (0,6 mg Al³⁺)

² IU Internacionalna jedinica

³ Umnožen na Vero stanicama

⁴ Ekvivalentna antigenska količina u cjepivu

⁵ Proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama kvasca *Hansenula polymorpha*

Ostali sastojci su:

natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, trometamol, saharoza, esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin i voda za injekcije.

Ovo cjepivo može sadržavati tragove glutaraldehida, formaldehida, neomicina, streptomocina i polimiksina B.

Kako Hexacima izgleda i sadržaj pakovanja

Hexacima je suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki (0,5 ml).

Hexacima je dostupna u pakovanju koje sadrži 1 ili 10 napunjenih štrcaljki bez pričvršćene igle.

Hexacima je dostupna u pakovanju koje sadrži 1 ili 10 napunjenih štrcaljki s 1 zasebnom iglom.

Hexacima je dostupna u pakovanju koje sadrži 1 ili 10 napunjenih štrcaljki s 2 zasebne igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nakon što ga protresete, normalni izgled cjepiva je bjelkasta, mutna suspenzija.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

Proizvođač:

Sanofi Pasteur SA, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Francuska

Sanofi Pasteur SA, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32 2 726.95.84	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2730967
България Sanofi Pasteur S.A. Тел.: +359 2 970 53 00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD Tél: +32 2 726.95.84
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055

Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Malta Cherubino Ltd Tel.: +356 21 343270
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH Tel: +49 30 499198-0	Nederland Sanofi Pasteur MSD Tel: +31.23.567.96.00
Eesti Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	Norge Sanofi Pasteur MSD Tlf: +47.67.50.50.20
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH Tel: +43.1.890 34 91 14
España Sanofi Pasteur MSD S.A. Tel: +34.91.371.78.00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
France Sanofi Pasteur MSD SNC Tél: +33.4.37.28.40.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA Tel: +351 21 470 4550
Hrvatska sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel:+385 1 6003 400	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd Tel: +353 1 468 5600	Slovenija ALPE s.p. Tel.: +386 (0)1 432 62 38
Ísland Sanofi Pasteur MSD Sími: +32.2.726.95.84	Slovenská republika sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa Tel: +39 06.664.09.211	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Κύπρος Γ. Α. Σταμάτης & Σια Λτδ. Τηλ.: +357 – 22 76 62 76	Sverige Sanofi Pasteur MSD Tel: +46.8.564.888.60
Latvija Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67114978	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd Tel: +44.1.628.785.291

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

- Kod štrcaljki bez pričvršćene igle, igla se prvo mora dobro pričvrstiti na štrcaljku, okrećući je za četvrtinu okreta.
 - Protresite napunjenu štrcaljku tako da sadržaj postane homogen.
 - Hexacima se ne smije miješati s drugim lijekovima.
 - Hexacima se mora primijeniti intramuskularno. Preporučena mjesta injiciranja su anterolateralno područje bedra u dojenčadi ili deltoidni mišić u starije djece (moguće već u dobi od 15 mjeseci).
- Ne smije se primjenjivati intradermalnim ni intravenskim putem. Ne primjenjivati injekcijom intravaskularno: osigurajte da igla ne uđe u krvnu žilu.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Hexacima, suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno), hepatitisa B (rDNK), poliomijelitisa (inaktiviranog) i hemofilusa influence tip b (konjugiranog), adsorbirano

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži njemu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Hexacima i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi cjepivo Hexacima
3. Kako primjenjivati cjepivo Hexacima
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Hexacima
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Hexacima i za što se koristi

Hexacima je cjepivo (DTaP-IPV-HB-Hib) koje se koristi u svrhu zaštite od zaraznih bolesti.

Hexacima pomaže u zaštiti od difterije, tetanusa, hripavca, hepatitisa B, poliomijelitisa i teških oboljenja prouzročenih bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b. Hexacima se daje djeci od šest tjedana do 24 mjeseca starosti.

Cjepivo potiče tijelo da stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bakterija i virusa koji uzrokuju dolje opisane zarazne bolesti:

- Difterija je zarazna bolest koja obično najprije zahvaća grlo. Infekcija uzrokuje bol i oticanje grla, što može dovesti do gušenja. Bakterija koja uzrokuje ovu bolest, proizvodi i toksin (otrov) koji može oštetiti srce, bubrege i živce.
- Tetanus (često zvan zli grč) obično uzrokuje bakterija tetanusa unesena u duboku ranu. Bakterija proizvodi toksin (otrov) koji uzrokuje grčenje mišića, što dovodi do poteškoća u disanju i mogućeg gušenja.
- Hripavac (često zvan magareći kašalj) je visoko zarazna bakterijska infekcija koja zahvaća dišne putove. Uzrokuje jak kašalj koji može dovesti do problema s disanjem. Kašalj je često popraćen zvukom hripanja. Kašalj može trajati jedan do dva mjeseca i duže. Hripavac može uzrokovati infekciju uha, infekciju dišnih putova (bronhitis) koja može dugo trajati, upalu pluća (pneumonija), napadaje, oštećenje mozga pa čak i smrt.
- Hepatitis B uzrokuje virus hepatitisa B. Dovodi do otekuća jetre (upale). U nekih ljudi, virus se može zadržati u tijelu duži period i dovesti do ozbiljnih problema s jetrom, uključujući rak jetre.
- Poliomijelitis (često zvan samo polio) uzrokuju virusi koji zahvaćaju živce. To može uzrokovati paralizu ili mišićnu slabost, najčešće nogu. Ako paraliza zahvati mišiće koji kontroliraju disanje i gutanje, bolest može biti fatalna.
- Infekcije prouzročene bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b (često zvane samo Hib) opasne su bakterijske infekcije koje mogu prouzročiti meningitis (upalu vanjske ovojnice mozga) što

može dovesti do oštećenja mozga, gluhoće, epilepsije ili djelomične sljepoće. Infekcija može izazvati upalu i oticanje grla koje može dovesti do poteškoća u gutanju i disanju, te infekcije ostalih dijelova tijela kao što su krv, pluća, koža, kosti i zglobovi.

Važne informacije o zaštiti koju pruža

- Hexacima pomaže u zaštiti od navedenih bolesti samo ako su prouzročene bakterijama odnosno virusima protiv kojih je ovo cjepivo namijenjeno. Vaše dijete može oboljeti od bolesti sa sličnim simptomima prouzročenim drugim bakterijama, odnosno virusima.
- Ovo cjepivo ne sadrži žive bakterije ili viruse i ne može prouzročiti zarazne bolesti protiv kojih pruža zaštitu.
- Ovo cjepivo ne pruža zaštitu od zaraza prouzročenih drugim tipovima bakterije *Haemophilus influenzae* niti od drugih uzročnika meningitisa.
- Hexacima neće zaštititi od zaraze hepatitisom prouzročene drugim uzročnicima poput virusa hepatitisa A, hepatitisa C i hepatitisa E
- S obzirom da se simptomi hepatitisa B dugo razvijaju, postoji mogućnost da je u trenutku cijepljenja prisutna neprepoznata zaraza hepatitisom B. U takvim slučajevima cjepivo možda neće spriječiti zarazu hepatitisom B.
- Upamtite da niti jedno cjepivo ne pruža potpunu, doživotnu zaštitu u svih ljudi koji se cijepu.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi cjepivo Hexacima

Kako biste bili sigurni da je cjepivo Hexacima prikladno za Vaše dijete, važno je da obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se neke od dolje navedenih točaka odnose na Vaše dijete. Ako Vam nešto nije u potpunosti razumljivo, zamolite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru da Vam objasni.

Vaše se dijete ne smije cijepiti cjepivom Hexacima ako:

- je imalo poremećaj u disanju ili oteklinu lica (anafilaktična reakcija) nakon primjene cjepiva Hexacim
- je imalo alergijsku reakciju
 - na djelatne tvari,
 - na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6,
 - na glutaraldehyd, formaldehyd, neomicin, streptomycin ili polimiksin B jer se ove tvari koriste u postupku proizvodnje
 - na prethodno cijepljenje cjepivom Hexacima ili nekim drugim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, hepatitisa B i Hemofilusa influence tip b
- je imalo teške reakcije koje su zahvatile mozak (encefalopatiju) unutar 7 dana od prethodne doze cjepiva protiv hripavca (nestaničnog ili cjelostaničnog cjepiva protiv hripavca).
- ima nekontrolirano stanje ili tešku bolest koja zahvaća mozak (nekontrolirani neurološki poremećaj) ili nekontroliranu epilepsiju.

Upozorenja i mjere opreza

Prije cijepljenja recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako Vaše dijete:

- ima umjerenu ili visoku temperaturu ili akutnu bolest (npr. vrućicu, grlobolju, kašalj, prehladu ili gripu). U tom slučaju cijepljenje cjepivom Hexacima može se odgoditi do oporavka Vašeg djeteta.
- je prilikom prethodnog cijepljenja bilo kojim cjepivom protiv hripavca imalo bilo koju od sljedećih reakcija, treba pažljivo razmotriti odluku o davanju daljnjih doza cjepiva koje sadrži komponentu hripavca:
 - vrućica 40°C ili više unutar 48 sati ako se ne može ustanoviti drugi uzrok
 - kolaps ili stanje slično šoku s hipotonično-hiporesponzivnom epizodom (pad energije) unutar 48 sati od cijepljenja
 - uporni, neutješni plač koji traje 3 sata ili više, nastao unutar 48 sati od cijepljenja

- konvulzije, sa ili bez vrućice, unutar 3 dana od cijepljenja.

- je ranije imalo Guillain-Barréov sindrom (privremena upala živaca koja uzrokuje bol, gubitak osjeta i nemogućnost pokretanja) ili brahijalni neuritis (jaka bol i smanjena pokretljivost ruke i ramena) nakon dobivanja cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa (inaktivirani toksin tetanusa). Liječnik će odlučiti hoće li se Vaše dijete i dalje cijepiti cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa.
- prima terapiju koja potiskuje njegov imunološki sustav (prirodna obrana organizma) ili ako Vaše dijete ima bilo koju bolest koja oslabljuje imunološki sustav. U tim slučajevima imunološki odgovor na cjepivo može biti umanjen. Tada se uobičajeno preporučuje odgoditi cijepljenje do završetka terapije ili do ozdravljenja. Ipak, djeca s dugotrajnim problemima s imunološkim sustavom kao što je HIV-infekcija (AIDS) mogu se cijepiti cjepivom Hexacima iako njih cjepivo neće štiti kao zdravu djecu.
- boluje od akutne ili kronične bolesti uključujući kroničnu bubrežnu insuficijenciju ili zakazivanje bubrega (nemogućnost bubrega da pravilno rade).
- boluje od bilo koje nedijagnosticirane bolesti mozga ili epilepsije koja nije kontrolirana. Vaš liječnik će procijeniti moguće koristi koje nudi cijepljenje.
- ima bilo kakve probleme s krvlju koji uzrokuju laki nastanak modrica ili dugotrajno krvarenje nakon lakših posjekotina. Liječnik će Vas posavjetovati treba li se Vaše dijete cijepiti cjepivom Hexacima.

Drugi lijekovi ili cjepiva i Hexacima

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima ili je nedavno uzimalo bilo koje druge lijekove ili bi moglo uzimati bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

Hexacima se može istovremeno primijeniti s drugim cjepivima, kao što su cjepiva protiv pneumokoka, cjepiva protiv ospica-zaušnjaka-rubeole, cjepiva protiv rotavirusa ili cjepiva protiv meningokoka. Kada se daje istovremeno s drugim cjepivima, Hexacima će biti primijenjena na neko drugo mjesto aplikacije.

3. Kako primjenjivati cjepivo Hexacima

Cjepivo Hexacima će Vašem djetetu dati liječnik ili medicinska sestra koji su osposobljeni i pripremljeni za cijepljenje i postupanje u slučaju pojave bilo kakve neuobičajene ozbiljne alergijske reakcije na cijepljenje (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").

Hexacima se daje kao injekcija u mišić (intramuskularnim putem, i.m.) u gornji dio natkoljenice ili nadlaktice Vašeg djeteta. Cjepivo se nikada ne smije injicirati u krvnu žilu, u kožu ili potkožno.

Preporučena doza je:

Prva serija cijepjenja (primarno cijepljenje)

Vaše dijete će primiti dvije injekcije u razmaku od dva mjeseca ili tri injekcije u razmaku od jedan do dva mjeseca (razmak od najmanje četiri tjedna). Ovo cjepivo treba se koristiti u skladu s nacionalnim programom cijepjenja.

Dodatne injekcije (docijepjivanje)

Nakon primarnog cijepjenja, u skladu sa službenim preporukama, dijete treba docijepiti najmanje nakon 6 mjeseci nakon što je primilo zadnju dozu u primarnom cijepjenju. Vaš liječnik će odlučiti kada je potrebno docijepiti dijete.

Ako ste zaboravili jednu dozu cjepiva Hexacima

Ako propustite zakazani termin cijepjenja, važno je da se posavjetujete s Vašim liječnikom (ili medicinskim sestrom) koji će odlučiti kada Vaše dijete mora primiti propuštenu dozu.

Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre kako bi Vaše dijete primilo kompletno cijepljenje. U suprotnome, Vaše dijete možda neće biti potpuno zaštićeno od bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se svom liječniku, ljekarniku

ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktička reakcija)

Ako se bilo koji od navedenih simptoma pojavi nakon što ste napustili mjesto gdje je Vaše dijete primilo injekciju, ODMAH se morate javiti liječniku:

- poteškoće u disanju
- modar jezik ili usne
- osip
- oticanje lica ili grla
- nagla i ozbiljna malaksalost uz pad krvnog tlaka koji uzrokuje omaglicu i gubitak svijesti, ubrzan puls povezan s respiratornim poremećajem

Ti se simptomi obično javljaju ubrzo nakon cijepljenja i dok se dijete još uvijek nalazi u bolnici ili u liječničkoj ordinaciji.

Ozbiljne alergijske reakcije javljaju se rijetko (javlja se kod manje od 1 od 1000 osoba) nakon primanja ovog cjepiva.

Ostale nuspojave

Ako primijetite bilo koju dolje navedenu nuspojavu, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

- Vrlo česte nuspojave (prijavljene u više od 1 na 10 djece):
 - gubitak apetita (anoreksija)
 - plač
 - pospanost (somnolencija)
 - povraćanje
 - bol, crvenilo (eritem), otekline na mjestu uboda
 - razdražljivost
 - vrućica (temperatura 38°C ili više)
- Česte nuspojave (prijavljene u manje od 1 djeteta na 10 djece):
 - neuobičajeni plač (produženi plač)
 - proljev
 - otvrdnuće na mjestu uboda (induracija)
- Manje česte nuspojave (prijavljene u manje od 1 djeteta na 100 djece):
 - alergijske reakcije
 - čvorić na mjestu uboda,
 - vrućica (temperatura 39,6°C ili više)
- Rijetke nuspojave (prijavljene u manje od 1 djeteta na 1000 djece):
 - osip
 - opsežna reakcija na mjestu uboda (veća od 5 cm), uključujući opsežnu oteklinu ekstremiteta koja se proteže od mjesta primjene preko jednog ili oba susjedna zgloba. Navedene reakcije započinju unutar 24-72 sata nakon cijepljenja, mogu biti udružene s crvenilom, toplinom, osjetljivošću na dodir ili boli na mjestu uboda i povlače se bez liječenja unutar 3-5 dana.
 - napadaji (konvulzije) s ili bez vrućice.
- Vrlo rijetke nuspojave (prijavljene u manje od 1 djeteta na 10 000 djece):
 - epizode kada dijete ulazi u stanje slično šoku ili u razdoblje bljedila, mlohavosti i

smanjenog odgovora na podražaje (hipotonične ili hipotonično-hiporesponzivne epizode).

Potencijalne nuspojave

Ostale nuspojave koje nisu gore navedene, a prijavljene su povremeno za druga cjepiva protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, hepatitisa B i Hemofilusa influence tip b, a ne direktno za cjepivo Hexacima:

- privremena upala živaca koja uzrokuje bol, paralizu i poremećaj osjeta (Guillain-Barréov sindrom) i jaka bol i smanjena mogućnosti pokretanja nadlaktice i ramena (brahijalni neuritis) prijavljene su nakon primjene cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa
- upala nekoliko živaca koja uzrokuje poremećaj osjeta ili slabost udova (poliradikuloneuritis), pareza facijalisa, smetnje vida, iznenadno zamračenje ili gubitak vida (optički neuritis), upala mozga i leđne moždine (demijelinizacija središnjeg živčanog sustava, multipla skleroza) prijavljeni su nakon primjene cjepiva koje sadrži antigen hepatitisa B.
- Otekline ili upala mozga (encefalopatija/encefalitis).
- Kod vrlo rano rođene nedonoščadi (u ili prije 28. tjedna trudnoće), 2-3 dana nakon cijepljenja mogu se pojaviti duži razmaci između udisaja nego normalno.
- Otekline jednog ili oba donja ekstremiteta. To se može pojaviti zajedno s plavo-ljubičastom bojom kože (cijanoza), crvenilom, malim područjima krvarenja u kožu (prolazna purpura) i jakim plačem nakon cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tipa b. Ako se ta reakcija pojavi, javlja se nakon prvih (primarnog) cijepljenja i vidljiva je unutar nekoliko sati poslije cijepljenja. Svi simptomi potpuno nestaju bez liječenja unutar 24 sata.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati cjepivo Hexacima

Ovo cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakovanju i naljepnici iza oznake roka valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Cjepivo čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što Hexacima sadrži

Jedna doza (0,5 ml) ¹ sadrži sljedeće djelatne tvari:

Toksoid difterije	ne manje od 20 IU ²
Toksoid tetanusa	ne manje od 40 IU ²
Antigeni bakterije <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid hripavca (PT)	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin (FHA)	25 mikrograma
Inaktivirani virus poliomijelitisa ³	
Tip 1 (Mahoney)	40 D-antigen jedinica ⁴
Tip 2 (MEF-1)	8 D-antigen jedinica ⁴
Tip 3 (Saukett)	32 D-antigen jedinica ⁴

Površinski antigen virusa hepatitisa B ⁵	10 mikrograma
Polisaharid bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (poliribozilribitolfosfat (PRP)) konjugiran na protein tetanusa	12 mikrograma
	22-36 mikrograma

¹ Adsorbirana na aluminijev hidroksid, hidratizirani (0,6 mg Al³⁺)

² IU Internacionalna jedinica

³ Umnožen na Vero stanicama

⁴ Ekvivalentna antigenska količina u cjepivu

⁵ Proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama kvasca *Hansenula polymorpha*

Ostali sastojci su:

natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, trometamol, saharoza, esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin i voda za injekcije.

Ovo cjepivo može sadržavati tragove glutaraldehida, formaldehida, neomicina, streptomocina i polimiksina B.

Kako Hexacima izgleda i sadržaj pakovanja

Hexacima je suspenzija za injekciju u bočici (0,5 ml).

Hexacima je dostupna u pakovanju koje sadrži 10 bočica.

Nakon što ga protresete, normalni izgled cjepiva je bjelkasta, mutna suspenzija.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

Proizvođač:

Sanofi Pasteur SA, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Francuska

Sanofi Pasteur SA, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32 2 726.95.84	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2730967
България Sanofi Pasteur S.A. Тел.: +359 2 970 53 00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD Tél: +32 2 726.95.84
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Malta Cherubino Ltd Tel.: +356 21 343270

Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH Tel: +49 30 499198-0	Nederland Sanofi Pasteur MSD Tel: +31.23.567.96.00
Eesti Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	Norge Sanofi Pasteur MSD Tlf: +47.67.50.50.20
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH Tel: +43.1.890 34 91 14
España Sanofi Pasteur MSD S.A. Tel: +34.91.371.78.00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
France Sanofi Pasteur MSD SNC Tél: +33.4.37.28.40.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA Tel: +351 21 470 4550
Hrvatska sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel:+385 1 6003 400	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd Tel: +353 1 468 5600	Slovenija ALPE s.p. Tel.: +386 (0)1 432 62 38
Ísland Sanofi Pasteur MSD Sími: +32.2.726.95.84	Slovenská republika sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa Tel: +39 06.664.09.211	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Κύπρος Γ. Α. Σταμάτης & Σια Λτδ. Τηλ.: +357 – 22 76 62 76	Sverige Sanofi Pasteur MSD Tel: +46.8.564.888.60
Latvija Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67114978	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd Tel: +44.1.628.785.291

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

- Protresite bočicu tako da sadržaj postane homogen.
- Dozu od 0,5 ml izvući sa štrcaljkom

- Hexacima se ne smije miješati s drugim lijekovima.
- Hexacima se mora primijeniti intramuskularno. Preporučena mjesta injiciranja su anterolateralno područje bedra u dojenčadi ili deltoidni mišić u starije djece (moguće već u dobi od 15 mjeseci).
Ne smije se primjenjivati intradermalnim ni intravenskim putem. Ne primjenjivati injekcijom intravaskularno: osigurajte da igla ne uđe u krvnu žilu.