

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Hexacima suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Hexacima suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno), hepatitisa B (rDNA), 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, 4} (30 Lf)
Toksoid tetanusa	ne manje od 40 IU ^{3, 4} (10 Lf)
Antigeni bakterije <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid hripavca (PT)	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin (FHA)	25 mikrograma
Inaktivirani virus poliomijelitisa ⁵	
Tip 1 (Mahoney)	40 D-antigen jedinica ⁶
Tip 2 (MEF-1)	8 D-antigen jedinica ⁶
Tip 3 (Saukett)	32 D-antigen jedinice ⁶
Površinski antigen virusa hepatitisa B ⁷	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) i ne manje od 30 IU kao srednja vrijednost

³ Kao donja granica pouzdanosti (p= 0,95)

⁴ Ili ekvivalentna aktivnost utvrđena određivanjem imunogenosti

⁵ Umnožen na Vero stanicama

⁶ Ili ekvivalentna antigenska količina određena primjerenom imunokemijskom metodom

⁷ Proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama kvasca *Hansenula polymorpha*

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Fenilalanin.....85 mikrograma
(Vidjeti dio 4.4)

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 indicirana za primarno cijepljenje i docjepljivanje dojenčadi i male djece od navršenih šest tjedana 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 2 doze (u razmaku od najmanje 8 tjedana) ili s 3 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 6 tjedana. Ako je potrebna druga doza cjepiva protiv hepatitisa B prije te starosne dobi, treba se primijeniti monovalentno cjepivo protiv hepatitisa B.
- Hexacima se može primijeniti kod kombiniranog programa cijepljenja sa šesterovalentnim/peterovalentnim/šesterovalentnim cjepivom u skladu sa službenim preporukama.

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 najmanje jedna doza 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.

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 cijepljene nekim drugim šesterovalentnim cjepivom ili peterovalentnim DTaP-IPV/Hib cjepivom udruženim sa monovalentnim cjepivom protiv hepatitisa B.

SZO-EPI shema (6, 10, 14 tjedana):

Nakon provođenja sheme SZO-EPI potrebno je provesti docjepljivanje

- Treba primijeniti najmanje jednu dozu cjepiva protiv poliomijelitisa za docijepljivanje
- Kada nije provedeno cijepljenje protiv hepatitisa B po rođenju, mora se provesti docjepljivanje protiv hepatitisa B
- Hexacima se može uzeti u obzir za docjepljivanje

Ostala pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Hexacima u dojenčadi koja ima manje od 6 tjedana nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema dostupnih podataka za stariju djecu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Način primjene

Imunizacija se mora provesti intramuskularnom (i.m.) injekcijom. Preporučena mjesta injiciranja su antero-lateralno područje bedra (poželjno mjesto) ili 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

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

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 kojeg biološkog lijeka, 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 od cijepljenja 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

Podaci o imunogenosti dostupni su za 105 prijevremeno rođene dojenčadi. Ti podaci podupiru primjenu cjepiva Hexacima kod prijevremeno rođene dojenčadi. Kao što je i očekivano kod prijevremeno rođene dojenčadi, zapažen je niži imunološki odgovor na neke antigene kada ih se neizravno uspoređi s dojenčadi koja je rođena u terminu, iako su postignute seroprotektivne razine (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima nisu prikupljeni podaci o sigurnosti primjene u prijevremeno rođene dojenčadi (rođeni ≤ 37 tjedana trudnoće).

Kod primarne imunizacije veoma rano rođene nedonoščadi (rođene ≤ 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.

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).

Podaci o imunogenosti u dojenčadi izloženoj HIV-u (zaraženoj i nezaraženoj) pokazali su da je cjepivo Hexacima imunogeno u potencijalno imunodeficijentnoj populaciji dojenčadi izloženoj HIV-u neovisno o njihovom statusu HIV-a po rođenju (vidjeti dio 5.1). Nije primijećeno nikakvo posebno sigurnosno pitanje u ovoj populaciji.

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.

Nakon, ili čak prije, bilo kojeg cijepjenja može doći do sinkope kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Važno je da postoje utvrđene procedure za sprječavanje pada i ozljede te zbrinjavanje sinkope.

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 cijepjenja. Treba obaviti druge testove da bi se potvrdila infekcija Hib-om tijekom ovog razdoblja.

Hexacima sadrži fenilalanin, kalij i natrij

Hexacima sadrži 85 mikrograma fenilalanina u jednoj dozi od 0,5 ml. Fenilalanin može biti štetan kod osoba koje boluju od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Hexacima sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija i manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine kalija i natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Hexacima se može primijeniti istovremeno s polisaharidnim konjugiranim cjepivom protiv pneumokoka, cjepivom protiv ospica, zaušnjaka, rubele (MO-PA-RU cjepivo), cjepivom protiv varičele, cjepivom protiv rotavirusa, konjugiranim cjepivom protiv meningokoka grupe C ili meningokoka grupe A, C, W-135 i Y budući da nije pokazana klinički značajna interferencija u odgovoru protutijela na svaki od antigena.

Ako se razmatra istovremena primjena s drugim cjepivom, 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.

Sigurnost cjepiva Hexacima u djece starije od 24 mjeseca nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima.

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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 oticanje 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	Opsežno oticanje 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. 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 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 cijepjenja u primovakcinaciji i to unutar nekoliko sati nakon cijepjenja. 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 radnika 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

Imunogenost cjepiva Hexacima u djece starije od 24 mjeseca nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima.

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 cjeviva 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 ††) (Serološki odgovor §)	93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7	
Anti-FHA (Serokonverzija ††) (Serološki 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 (Kostarika i Kolumbija)

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

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

Tablica 2: Stope serozaštite/serokonverzije* mjesec dana nakon docjepljivanja s cijeplivom 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=178††	N=177 do 396‡	
	%	%	%	%	
Anti-difterija (≥ 0,1 IU/ml)	100,0	100,0	100,0	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	86,0 98,8	96,2 100,0	
Anti-FHA (Serokonverzija ††) (Serološki odgovor §)	97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,00	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	98,9	99,4
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/razrjeđenje))	100,0	100,0	98,9	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	98,9	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 (Finska)

‡ 2, 4, 6 mjeseci bez cijepljenja protiv hepatitisa B pri rođenju (Meksiko) i s cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju (Kostarika 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 Hib antigene i antigene hripavca nakon 2 doze u dobi od 2 i 4 mjeseca

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 $\geq 0,15\mu\text{g/ml}$ zapažen je u 73,0% ispitanika,
- anti-PT serološki odgovor u 97,9% ispitanika,
- anti-FHA serološki odgovor u 98,6% ispitanika.

Trajnost imunološkog odgovora

Ispitivanja dugoročne trajnosti protutijela induciranih cjepivom nakon različitih primarnih serija cijepljenja dojenčadi/male djece i nakon što je cjepivo protiv hepatitisa B bilo ili nije bilo primjenjeno po rođenju, pokazala su održavanje razina iznad utvrđenih zaštitnih razina ili graničnih vrijednosti protutijela za antigene iz cjepiva (vidjeti Tablicu 3.)

Tablica 3: Stope serozaštite u dobi od 4,5 godina nakon cijepljenja s cjepivom Hexacima

Granična vrijednost protutijela	Primarno cijepljenje u dobi od 6-10-14 tjedana i docijepljivanje u dobi od 15-18 mjeseci		Primarno cijepljenje u dobi od 2-4-6 mjeseci i docijepljivanje u dobi od 12-24 mjeseca
	Bez cijepljenja protiv hepatitisa B po rođenju	S cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju	S cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-difterija (≥ 0,01 IU/ml)	98,2	97	100
(≥ 0,1 IU/ml)	75,3	64,4	57,2
Anti-tetanus (≥ 0,01 IU/ml)	100	100	100
(≥ 0,1 IU/ml)	89,5	82,8	80,8
Anti-PT ^e (≥ 8 EU/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 8 EU/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HB (≥ 10 mIU/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-polio tip 1 (≥ 8 (1/razrjeđenje))	NP ^d	NP ^d	99,5
Anti-polio tip 2 (≥ 8 (1/razrjeđenje))	NP ^d	NP ^d	100
Anti-polio tip 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje))	NP ^d	NP ^d	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = broj ispitanika (prema protokolu)

a: općenito prihvatljivo kao zamjena (PT, FHA) ili kao korelacija zaštite (ostale komponente),

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

c: 2, 4, 6 mjeseci s cijepljenjem protiv hepatitisa B po rođenju (Kolumbija)

d: Zbog nacionalnih dana imunizacije OPV cjepivom u državi, rezultati za polio nisu bili analizirani.

e: 8 EU/ml odgovara 4 LLOQ (donja granica kvantifikacije kod enzimskog imunotesta ELISA)

LLOQ vrijednost za anti-PT i anti-FHA iznosi 2 EU/ml

Trajnost imunoloških odgovora na komponentu hepatitisa B u cjepivu Hexacima, procijenjena je u dojenčadi koja je cijepljena prema dvije različite primarne sheme cijepljenja.

Nakon primjene 2 doze u primarnoj seriji cijepljenja kod dojenčadi u dobi od 3 i 5 mjeseci koja nije cijepljena protiv hepatitisa B po rođenju i koja je nakon toga docijepljena u dobi od 11-12 mjeseci, 53,8% djece bilo je serološki zaštićeno u dobi od 6 godina (anti-HbsAg ≥ 10 mIU/ml), a 96,7% ih je razvilo anamnestički odgovor nakon izlaganja provokacijskoj dozi (*challenge dose*) monovalentnog cjepiva protiv hepatitisa B.

Kod primarne serije cijepljenja koja se sastojala od jedne doze cjepiva protiv hepatitisa B dobivene po rođenju nakon koje je dojenčad u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci primila seriju od 3 doze te nije docijepljena u kasnijoj dobi, 49,3% djece bilo je serološki zaštićeno u dobi od 9 godina (anti-HbsAg ≥ 10 mIU/ml), a 92,8% ih je razvilo anamnestički odgovor nakon izlaganja provokacijskoj dozi monovalentnog cjepiva protiv hepatitisa B.

Ti podaci podupiru trajanje imunološke memorije inducirane u dojenčadi koja je primila primarnu

seriju cjepiva Hexacima.

Imunološki odgovori na cjepivo Hexacima u prijevremeno rođene dojenčadi

Imunološki odgovori prijevremeno rođene dojenčadi (105) (rođene u trudnoći koja je trajala od 28 do 36 tjedana) na antigene cjepiva Hexacima, uključujući 90 dojenčadi koje su rodile majke cijepljene Tdap cjepivom tijekom trudnoće i 15 dojenčadi koje su rodile majke koje nisu cijepljene tijekom trudnoće, procijenjeni su nakon primjene 3 doze cjepiva u primarnom ciklusu cijepjenja u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca i nakon docjepljivanja u dobi od 13 mjeseci.

Mjesec dana nakon primarnog cijepjenja, svi su ispitanici bili serološki zaštićeni od difterije ($\geq 0,01$ IU/ml), tetanusa ($\geq 0,01$ IU/ml) i virusa poliomijelitisa tipa 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje)); 89,8% ispitanika bilo je serološki zaštićeno od hepatitisa B (≥ 10 IU/ml), a 79,4% ih je bilo serološki zaštićeno od invazivne bolesti Hib-a ($\geq 0,15$ μ g/ml).

Mjesec dana nakon docjepljivanja, svi su ispitanici bili serološki zaštićeni od difterije ($\geq 0,1$ IU/ml), tetanusa ($\geq 0,1$ IU/ml) i virusa poliomijelitisa tipa 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje)); 94,6% ispitanika bilo je serološki zaštićeno od hepatitisa B (≥ 10 IU/ml), a 90,6% ih je bilo serološki zaštićeno od invazivne bolesti Hib-a (≥ 1 μ g/ml).

Što se tiče hripavca, mjesec dana nakon primarnog cijepjenja 98,7% ispitanika razvilo je ≥ 8 EU/ml protutijela na PT antigen, odnosno 100% ispitanika razvilo je ≥ 8 EU/ml protutijela na FHA antigen. Mjesec dana nakon docjepljivanja 98,8% ispitanika razvilo je ≥ 8 EU/ml protutijela i na PT i na FHA antigen. Koncentracije protutijela na hripavac povećale su se za 13 puta nakon primarnog cijepjenja te za 6 do 14 puta nakon docjepljivanja.

Imunološki odgovori na cjepivo Hexacima u dojenčadi koju su rodile majke cijepljene Tdap cjepivom tijekom trudnoće

Imunološki odgovori na antigene u cjepivu Hexacima kod dojenčadi rođene u terminu (109) i prijevremeno rođene dojenčadi koje su rodile majke cijepljene Tdap cjepivom tijekom trudnoće (90) (dojenčad rođena u trudnoći koja je trajala od 24 do 36 tjedana), procijenjeni su nakon primjene 3 doze cjepiva u primarnom ciklusu cijepjenja u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca i nakon docjepljivanja u dobi od 13 mjeseci (prijevremeno rođena dojenčad) i 15 mjeseci (dojenčad rođena u terminu).

Mjesec dana nakon primarnog cijepjenja, svi su ispitanici bili serološki zaštićeni od difterije ($\geq 0,01$ IU/ml), tetanusa ($\geq 0,01$ IU/ml) i virusa poliomijelitisa tipa 1 i 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje)); 97,3% ispitanika bilo je serološki zaštićeno od virusa poliomijelitisa tipa 2 (≥ 8 (1/razrjeđenje)); 94,6% ispitanika bilo je serološki zaštićeno od hepatitisa B (≥ 10 IU/ml), a 88,0% ih je bilo serološki zaštićeno od invazivne bolesti Hib-a ($\geq 0,15$ μ g/ml).

Mjesec dana nakon docjepljivanja, svi su ispitanici bili serološki zaštićeni od difterije ($\geq 0,1$ IU/ml), tetanusa ($\geq 0,1$ IU/ml) i virusa poliomijelitisa tipa 1, 2 and 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje)); 93,9% ispitanika bilo je serološki zaštićeno od hepatitisa B (≥ 10 IU/ml), a 94,0% ih je bilo serološki zaštićeno od invazivne bolesti Hib-a (≥ 1 μ g/ml).

Što se tiče hripavca, mjesec dana nakon primarnog cijepjenja 99,4% ispitanika razvilo je ≥ 8 EU/ml protutijela na PT antigen, odnosno 100% ispitanika razvilo je ≥ 8 EU/ml protutijela na FHA antigen. Mjesec dana nakon docjepljivanja 99,4% ispitanika razvilo je ≥ 8 EU/ml protutijela i na PT i na FHA antigen. Koncentracije protutijela na hripavac povećale su se za 5 do 9 puta nakon primarnog cijepjenja te za 8 do 19 puta nakon docjepljivanja.

Imunološki odgovori na cjepivo Hexacima u dojenčadi izloženoj HIV-u

Imunološki odgovori na antigene u cjepivu Hexacima kod 51 dojenčeta izloženog HIV-u (9 zaraženih i 42 nezaraženih), procijenjeni su nakon primjene 3 doze cjepiva u primarnom ciklusu cijepjenja u dobi od 6, 10 i 14 tjedana i nakon docjepljivanja u dobi od 15 do 18 mjeseci.

Mjesec dana nakon primarnog cijepjenja, sva je dojenčad bila serološki zaštićena od difterije ($\geq 0,01$ IU/ml), tetanusa ($\geq 0,01$ IU/ml), virusa poliomijelitisa tipa 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje)), hepatitisa B (≥ 10 IU/ml), a više od 97,6% ih je bilo serološki zaštićeno od invazivne bolesti Hib-a ($\geq 0,15$ μ g/ml).

Mjesec dana nakon docjepljivanja, svi su ispitanici bili serološki zaštićeni od difterije ($\geq 0,1$ IU/ml), tetanusa ($\geq 0,1$ IU/ml), virusa poliomijelitisa tipa 1, 2 i 3 (≥ 8 (1/razrjeđenje)), hepatitisa B (≥ 10 IU/ml), a više od 96,6% ih je bilo serološki zaštićeno od invazivne bolesti Hib-a (≥ 1 μ g/ml).

Što se tiče hripavca, mjesec dana nakon primarnog cijepljenja 100% ispitanika razvilo je ≥ 8 EU/ml protutijela i na PT antigen i na FHA antigen. Mjesec dana nakon docjepljivanja 100% ispitanika razvilo je ≥ 8 EU/ml protutijela i na PT antigen i na FHA antigen. Stope serokonverzije, definirane kao minimalno četverostruko povećanje u usporedbi s razinom prije cijepljenja (prije 1. doze) iznosile su za anti-PT i anti-FHA 100% u skupini koja je bila izložena HIV-u i zaražena, a 96,6% za anti-PT i 89,7% za anti-FHA u skupini koja je bila izložena HIV-u i nezaražena.

Djelotvornost i učinkovitost u zaštiti od hripavca

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 u zaštiti od invazivne Hib bolesti

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

Natrijev hidroksid, acetatna kiselina ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)

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

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Podaci o stabilnosti pokazuju da su komponente cjepiva stabilne na temperaturama do 25°C tijekom 72 sata. Na kraju tog razdoblja Hexacima se mora upotrijebiti ili zbrinuti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernice za zdravstvene radnike samo u slučaju privremenog temperaturnog odstupanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Hexacima u napunjenim štrcaljkama

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 pakiranja od 1 ili 10.

Hexacima u bočicama

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

Veličina pakiranja od 1.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Hexacima u napunjenim štrcaljkama

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 potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Hexacima u bočicama

Prije primjene bočicu 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, bočicu treba baciti.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, F-69007 Lyon, Francuska

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

Hexacima u napunjenim štrcaljkama

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

Hexacima u bočicama

EU/1/13/828/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. travnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. siječnja 2018.

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>.

PRILOG 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 ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
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
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Francuska

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

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

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
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 laboratoriji ili laboratorij određen za tu svrhu.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

• Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažuriran RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove.
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena 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.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

Hexacima suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

DtaP-IPV-HB-Hib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza¹ (0,5 ml) sadrži:

- | | |
|---|-------------------|
| • Toksoid difterije | ≥ 20 IU (30 Lf) |
| • Toksoid tetanusa | ≥ 40 IU (10 Lf) |
| • 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 |

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
trometamol
saharoza
esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin
natrijev hidroksid, acetatna kiselina ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)
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 intramuskularnu primjenu
Protresti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA 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. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE 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

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Hexacima – kutija s bočicama. Pakiranje od 10.

1. NAZIV LIJEKA

Hexacima suspenzija za injekciju

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

DtaP-IPV-HB-Hib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza¹ (0,5 ml) sadrži:

- | | |
|---|-------------------|
| • Toksoid difterije | ≥ 20 IU (30 Lf) |
| • Toksoid tetanusa | ≥ 40 IU (10 Lf) |
| • 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 |

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev hidrogenfosfat

kalijev dihidrogenfosfat

trometamol

saharoza

esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin

natrijev hidroksid, acetatna kiselina ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)

voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

10 bočica (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu

Protresti prije uporabe.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA 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. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francuska

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

EU/1/13/828/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica – Napunjena štrcaljka

1. NAZIV 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 DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

Sanofi Pasteur

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica – Bočica

1. NAZIV 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 DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

Sanofi Pasteur

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Hexacima suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

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 pakiranja 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 navršenih šest tjedana.

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 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 mogu zahvatiti ostale dijelove 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 cijepjenja prisutna neprepoznata zaraza hepatitisom B. U takvim slučajevima cjepivo možda neće spriječiti zarazu hepatitisom B.
- Kao i druga cjepiva, Hexacima možda neće zaštititi 100% djece koja prime cjepivo.

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 Hexacima
- je imalo alergijsku reakciju
 - na djelatne tvari,
 - na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6,
 - na glutaralhid, formalhid, neomicin, streptomycin ili polimiksin B jer se ove tvari koriste u postupku proizvodnje
 - na prethodno cijepjenje 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 cijepjenja 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 cijepjenje cjepivom Hexacima može se odgoditi do oporavka Vašeg djeteta.
- je prilikom prethodnog cijepjenja 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 od cijepjenja ako se ne može ustanoviti drugi uzrok
 - kolaps ili stanje slično šoku s hipotonično-hiporesponzivnom epizodom (pad energije) unutar 48 sati od cijepjenja
 - uporni, neutješni plač koji traje 3 sata ili više, nastao unutar 48 sati od cijepjenja
 - konvulzije, sa ili bez vrućice, unutar 3 dana od cijepjenja.
- 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.

Nesvjestica se može pojaviti nakon, ili čak prije, bilo koje injekcije iglom. Stoga recite liječniku ili medicinskoj sestri ukoliko se Vaše dijete onesvijestilo prilikom prijašnjih injekcija.

Drugi lijekovi ili cjepiva i Hexacima

Obavijestite svog 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 vodenih kozica, cjepiva protiv rotavirusa ili cjepiva protiv meningokoka.

Kada se daje istovremeno s drugim cjepivima, Hexacima će biti primijenjena na neko drugo mjesto aplikacije.

Hexacima sadrži fenilalanin, kalij i natrij

Hexacima sadrži 85 mikrograma fenilalanina u jednoj dozi od 0,5 ml. Fenilalanin može biti štetan ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Hexacima sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija i manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine kalija i natrija.

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 (pogledajte 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 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 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) 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.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To 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 pakiranju i naljepnici iza oznake roka valjanosti ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Cjepivo čuvati u vanjskom pakiranju 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 pakiranja i druge informacije

Što Hexacima sadrži

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

Toksoid difterije

ne manje od 20 IU^{2,4} (30 Lf)

Toksoid tetanusa

ne manje od 40 IU^{3,4} (10 Lf)

Antigeni bakterije *Bordetella pertussis*

Toksoid hripavca (PT)	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin (FHA)	25 mikrograma
Inaktivirani virus poliomijelitisa ⁵	
Tip 1 (Mahoney)	40 D-antigen jedinica ⁶
Tip 2 (MEF-1)	8 D-antigen jedinica ⁶
Tip 3 (Saukett)	32 D-antigen jedinice ⁶
Površinski antigen virusa hepatitisa B ⁷	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) i ne manje od 30 IU kao srednja vrijednost

³ Kao donja granica pouzdanosti (p= 0,95)

⁴ Ili ekvivalentna aktivnost utvrđena određivanjem imunogenosti

⁵ Umnožen na Vero stanicama

⁶ Ili ekvivalentna antigenska količina određena primjerenom imunokemijskom metodom

⁷ Proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama kvasca *Hansenula polymorpha*

Ostali sastojci su:

natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, trometamol, saharoza, esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin, natrijev hidroksid i/ili acetatna kiselina i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

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

Kako Hexacima izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francuska

Proizvođač:

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

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

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

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
--	--

България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEΞ A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o. o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Pasteur Europe Tel: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00

Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525
---	---

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

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- 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 (poželjno mjesto) 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: Informacije za korisnika

Hexacima, suspenzija za injekciju

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

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 pakiranja 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 navršenih šest tjedana.

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 mogu zahvatiti ostale dijelove 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 cijepjenja prisutna neprepoznata zaraza hepatitisom B. U takvim slučajevima cjepivo možda neće spriječiti zarazu hepatitisom B.
- Kao i druga cjepiva, Hexacima možda neće zaštititi 100% djece koja prime cjepivo.

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 Hexacima
- 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 cijepjenje 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 cijepjenja 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 cijepjenje cjepivom Hexacima može se odgoditi do oporavka Vašeg djeteta.
- je prilikom prethodnog cijepjenja 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 od cijepjenja ako se ne može ustanoviti drugi uzrok
 - kolaps ili stanje slično šoku s hipotonično-hiporesponzivnom epizodom (pad energije) unutar 48 sati od cijepjenja
 - uporni, neutješni plač koji traje 3 sata ili više, nastao unutar 48 sati od cijepjenja
 - konvulzije, sa ili bez vrućice, unutar 3 dana od cijepjenja.
- 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.

Nesvjestica se može pojaviti nakon, ili čak prije, bilo koje injekcije iglom. Stoga recite liječniku ili medicinskoj sestri ukoliko se Vaše dijete onesvijestilo prilikom prijašnjih injekcija.

Drugi lijekovi ili cjepiva i Hexacima

Obavijestite svog 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.

Hexacima sadrži fenilalanin, kalij i natrij

Hexacima sadrži 85 mikrograma fenilalanina u jednoj dozi od 0,5 ml. Fenilalanin može biti štetan ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Hexacima sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija i manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine kalija i natrija.

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 (pogledajte 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 cijepjenje)

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 cijepljenja, 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 plaćem 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. To 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 pakiranju i naljepnici iza oznake roka valjanosti ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Cjepivo čuvati u vanjskom pakiranju 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 pakiranja i druge informacije

Što Hexacima sadrži

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

Toksoid difterije

ne manje od 20 IU^{2,4} (30 Lf)

Toksoid tetanusa

ne manje od 40 IU^{3,4} (10 Lf)

Antigeni bakterije *Bordetella pertussis*

Toksoid hripavca (PT)	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin (FHA)	25 mikrograma
Inaktivirani virus poliomijelitisa ⁵	
Tip 1 (Mahoney)	40 D-antigen jedinica ⁶
Tip 2 (MEF-1)	8 D-antigen jedinica ⁶
Tip 3 (Saukett)	32 D-antigen jedinice ⁶
Površinski antigen virusa hepatitisa B ⁷	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) i ne manje od 30 IU kao srednja vrijednost

³ Kao donja granica pouzdanosti (p= 0,95)

⁴ Ili ekvivalentna aktivnost utvrđena određivanjem imunogenosti

⁵ Umnožen na Vero stanicama

⁶ Ili ekvivalentna antigenska količina određena primjerenom imunokemijskom metodom

⁷ Proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama kvasca *Hansenula polymorpha*

Ostali sastojci su:

natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, trometamol, saharoza, esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin, natrijev hidroksid i/ili acetatna kiselina i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

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

Kako Hexacima izgleda i sadržaj pakiranja

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

Hexacima je dostupna u pakiranju 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, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francuska

Proizvođač:

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

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

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

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00

Česká republika sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o. o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Pasteur Europe Tel: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

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

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- 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 (poželjno mjesto) 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.