

## 1. NÁZOV LIEKU

Infanrix hexa, prášok a suspenzia na injekčnú suspenziu.  
Očkovacia látka proti diftérii (D), tetanu (T), pertussis (acelulárna zložka) (Pa), hepatitíde B (rDNA) (HBV), poliomyelitíde (inaktivovaná) (IPV) a *Haemophilus influenzae* typ b (konjugovaná, adsorbovaná) (Hib).

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dávka (0,5 ml) po rekonštitúcii obsahuje:

Diftériový toxoid <sup>1</sup>	nie menej ako 30 medzinárodných jednotiek (IU)
Tetanový toxoid <sup>1</sup>	nie menej ako 40 medzinárodných jednotiek (IU)
Antigény <i>Bordetella pertussis</i>	
Pertusový toxoid (PT) <sup>1</sup>	25 mikrogramov
Filamentózny pertusový hemaglutinín (FHA) <sup>1</sup>	25 mikrogramov
Pertaktín (PRN) <sup>1</sup>	8 mikrogramov
Povrchový antigén hepatitídy B (HBs) <sup>2,3</sup>	10 mikrogramov
Poliovírus (inaktivovaný) (IPV)	
typ 1 (kmeň Mahoney) <sup>4</sup>	40 jednotiek D antigénu
typ 2 (kmeň MEF-1) <sup>4</sup>	8 jednotiek D antigénu
typ 3 (kmeň Saukett) <sup>4</sup>	32 jednotiek D antigénu
Polysacharid <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (polyribozylribitolový kapsulárny polysacharid, PRP) <sup>3</sup> konjugovaný na tetanový toxoid ako proteínový nosič	10 mikrogramov približne 25 mikrogramov

<sup>1</sup>adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup>vyrábaný na kultúre buniek kvasníc (*Saccharomyces cerevisiae*) technológiou rekombinantnej DNA

<sup>3</sup>adsorbovaný na fosforečnan hlinitý (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 miligramu Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>pomnožený na bunkách VERO

Táto očkovacia látka môže obsahovať stopové množstvá formaldehydu, neomycínu a polymyxínu, ktoré sa používajú v procese výroby (pozri časť 4.3).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a suspenzia na injekčnú suspenziu.  
Zložka diftéria, tetanus, pertussis (acelulárna zložka), hepatitída B, inaktivovaná poliomyelitída (DTPa-HBV-IPV) je biela zakalená suspenzia.  
Lyofilizovaná *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) zložka je biely prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Infanrix hexa je určený na základné očkovanie a aplikáciu posilňovacej dávky dojčatám a batolátam proti diftérii, tetanu, pertussis, hepatitíde B, poliomyelitíde a pred ochorením, ktoré spôsobuje *Haemophilus influenzae* typ b.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Základná očkovačia schéma pozostáva z dvoch alebo troch (0,5 ml) dávok, ktoré sa majú podať podľa oficiálnych odporúčaní (schémy hodnotené v klinických skúšaní, pozri tabuľku uvedenú nižšie a časť 5.1).

Posilňovacie (booster) dávky sa majú podať podľa oficiálnych odporúčaní, ale musí sa podať minimálne dávka konjugovanej Hib očkovacej látky. Podanie očkovacej látky Infanrix hexa ako posilňovacej dávky sa môže zväziť, ak je zloženie antigénov v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

Základné očkovanie	Podanie posilňovacej dávky	Všeobecné hľadiská
<b>Úplne donosené dojčatá</b>		
3-dávkové	Posilňovacia dávka sa musí podať.	<ul style="list-style-type: none"><li>Medzi podaním dávok základného očkovania má uplynúť aspoň 1 mesiac.</li><li>Posilňovacia dávka sa má podať aspoň 6 mesiacov po poslednej dávke základného očkovania a najlepšie pred dosiahnutím veku 18 mesiacov.</li></ul>
2-dávkové	Posilňovacia dávka sa musí podať.	<ul style="list-style-type: none"><li>Medzi podaním dávok základného očkovania majú uplynúť aspoň 2 mesiace.</li><li>Posilňovacia dávka sa má podať aspoň 6 mesiacov po poslednej dávke základného očkovania a najlepšie vo veku medzi 11 a 13 mesiacmi.</li></ul>
<b>Predčasne narodené dojčatá, ktoré sa narodili aspoň po 24 týždňoch gestačného veku</b>		
3-dávkové	Posilňovacia dávka sa musí podať.	<ul style="list-style-type: none"><li>Medzi podaním dávok základného očkovania má uplynúť aspoň 1 mesiac.</li><li>Posilňovacia dávka sa má podať aspoň 6 mesiacov po poslednej dávke základného očkovania a najlepšie pred dosiahnutím veku 18 mesiacov.</li></ul>

Rozšírený program imunizácie (vo veku 6, 10, 14 týždňov) sa môže použiť len vtedy, ak bola dávka očkovacej látky proti hepatitíde B podaná hneď po narodení.

Infanrix hexa sa môže použiť ako náhrada doplnkových dávok očkovacej látky proti hepatitíde B od šesť týždňov veku života tam, kde bola dávka očkovacej látky proti hepatitíde B podaná hneď po narodení. Ak sa druhá dávka očkovacej látky proti hepatitíde vyžaduje pred týmto vekom, môže sa použiť monovalentná očkovačia látka proti hepatitíde B.

Majú sa dodržiavať lokálne zavedené imunoprophylaktické opatrenia proti hepatitíde B.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť očkovacej látky Infanrix hexa u detí starších ako 36 mesiacov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Infanrix hexa je určený na hlbokú intramuskulárnu aplikáciu, ďalšie injekcie prednostne do rôznych miest (do opačnej končatiny).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na formaldehyd, neomycín a polymyxín.

Precitlivenosť po predchádzajúcej aplikácii očkovacích látok proti diftérii, tetanu, pertussis, hepatitíde B, polio alebo Hib očkovacej látky.

Infanrix hexa je kontraindikovaný u dojčiat alebo batoliat s encefalopatiou neznámej etiológie, ktorá sa objavila do 7 dní po predchádzajúcom očkovaní s očkovacou látkou obsahujúcou pertusovú zložku. Za týchto okolností sa musí očkovanie proti pertussis prerušiť a môže pokračovať očkovacia schéma diftéria-tetanus, hepatitída B, polio a Hib očkovacími látkami.

Podobne ako pri iných očkovacích látkach sa aplikácia Infanrix hexa musí odložiť u jedincov so závažným akútnym horúčkovitým ochorením. Prítomnosť slabej infekcie sa nepovažuje za kontraindikáciu.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím očkovania je potrebné urobiť podrobnú anamnézu (najmä s ohľadom na predchádzajúce očkovanie a na možný výskyt nežiaducich účinkov) a klinické vyšetrenie očkovaného.

Tak ako pri každej očkovacej látke sa ochranná imunitná odpoveď nemusí vytvoriť u všetkých očkovaných (pozri časť 5.1).

Infanrix hexa nechráni pred ochorením spôsobeným patogénmi inými ako *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, vírus hepatitídy B, poliovírus alebo *Haemophilus influenzae* typ b. Je však možné očakávať, že imunizácia bude chrániť aj pred hepatitídou D, pretože hepatitída D (spôsobená pôvodcom delta) sa nevyskytuje pri neprítomnosti infekcie vírusom hepatitídy B.

Ak dôjde v časovej súvislosti s aplikáciou očkovacej látky obsahujúcej pertusovú zložku k niektorej z ďalej popísaných reakcií, je nutné ďalšie podanie dávok očkovacích látok obsahujúcich pertusovú zložku riadne uvážiť:

- Teplota  $\geq 40,0$  °C do 48 hodín po očkovaní s nepreukázanou inou súvislosťou.
- Kolaps alebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktívna epizóda) počas 48 hodín po očkovaní.
- Trvalý, neutíšiteľný plač trvajúci  $\geq 3$  hodiny v priebehu 48 hodín po očkovaní.
- Kŕče s horúčkou alebo bez nej počas 3 dní po očkovaní.

Za určitých okolností, napr. pri vysokom výskyte pertussis, však potenciálne výhody očkovania môžu prevážiť možné riziká.

Tak ako pri všetkých injekčne podávaných očkovacích látkach, musí byť pre prípad anafylaktickej reakcie, zriedkavo sa vyskytujúcej po podaní očkovacej látky, vždy okamžite k dispozícii zodpovedajúca liečba a lekársky dohľad.

Podobne ako pri každom očkovaní, u dojčaťa alebo u dieťaťa trpiaceho novovzniknutou ťažkou neurologickou poruchou alebo progresiou ťažkej neurologickej poruchy sa musí dôkladne zvážiť riziko-prínos imunizácie s Infanrix hexa alebo odloženie tohto očkovania.

Jedincom s trombocytopéniou alebo s poruchami zrážanlivosti krvi sa musí Infanrix hexa aplikovať so zvýšenou opatnosťou, pretože po intramuskulárnom podaní môže u týchto jedincov nastať krvácanie.

Túto očkovaciu látku nepodávajúte intravenózne ani intradermálne.

Febrilné kŕče v anamnéze, v rodinnej anamnéze sa vyskytujúce stavy s kŕčmi alebo syndróm náhleho úmrtia dieťaťa (SIDS) sa nepovažujú za kontraindikáciu použitia Infanrix hexa. Očkovanie jedinci s febrilnými kŕčmi v anamnéze sa majú prísne sledovať, pretože takéto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť v priebehu 2 až 3 dní po očkovaní.

Lekár si má byť vedomý toho, že výskyt febrilných reakcií je vyšší, keď sa Infanrix hexa podáva súbežne s konjugovanou pneumokokovou očkovacou látkou (PCV7, PCV10, PCV13) alebo s očkovacou látkou proti osýpkam, príušniciam, ružienke a ovčím kiahňam (measles-mumps-rubella-varicella, MMRV) v porovnaní s výskytom febrilných reakcií po podaní samotnej očkovacej látky Infanrix hexa. Tieto reakcie boli väčšinou stredne závažnej intenzity (menšie alebo rovné 39 °C) a prechodné (pozri časti 4.5 a 4.8.).

Pri súbežnom podávaní očkovacích látok Infanrix hexa a Prevenar 13 sa pozoroval zvýšený výskyt hlásení kŕčov (s horúčkou alebo bez nej) a hypotonicko-hyporeaktívnej epizódy (HHE) (pozri časť 4.8).

Profylaktické podanie antipyretík pred podaním očkovacej látky alebo bezprostredne po jej podaní môže znížiť výskyt a intenzitu febrilných reakcií po očkovaní. Klinické údaje získané pri použití paracetamolu a ibuprofenu svedčia o tom, že profylaktické použitie paracetamolu môže znížiť výskyt horúčky, kým pri profylaktickom použití ibuprofenu sa preukázal obmedzený vplyv na zníženie výskytu horúčky.

Použitie profylaktických antipyretík sa odporúča u detí so záchvatovými poruchami alebo s febrilnými záchvatmi v predchádzajúcej anamnéze.

Liečba antipyretikami sa má začať podľa miestnych odporúčaní pre liečbu.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

HIV infekcia nie je považovaná za kontraindikáciu. Očkovanie imunosupresívnych pacientov nemusí vyvolať očakávanú imunologickú odpoveď.

Klinické údaje svedčia o tom, že Infanrix hexa sa môže podať predčasne narodeným dojčatám, ale, tak ako sa očakávalo v tejto populácii, pozorovala sa nižšia imunitná odpoveď na niektoré antigény (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pri podávaní základných imunizačných dávok veľmi predčasne narodeným dojčatám (narodené do a vrátane 28. týždňa gravidity) a obzvlášť dojčatám, ktoré majú v predchádzajúcej anamnéze nezrelosť dýchacej sústavy, sa má zvážiť potenciálne riziko apnoe a potreba monitorovania dýchacích funkcií počas 48 - 72 h.

Vzhľadom na to, že prínos očkovania je u týchto dojčiat vysoký, očkovanie sa nemá odoprieť alebo odložiť.

#### *Interferencia s laboratórnymi testami*

Keďže sa antigén kapsulárneho polysacharidu Hib vylučuje močom, môže sa pozorovať pozitívny výsledok testu na antigén v moči počas 1 – 2 týždňov po očkovaní. Počas tejto doby sa na potvrdenie infekcie Hib majú vykonať iné testy.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Infanrix hexa sa môže podať súbežne s konjugovanou pneumokokovou očkovacou látkou (PCV7, PCV10 a PCV13), s konjugovanou očkovacou látkou proti meningokokom séro skupiny C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty), s konjugovanou očkovacou látkou proti meningokokom séro skupín A, C, W-135 a Y (TT konjugát), s perorálnou očkovacou látkou proti rotavírusom a s očkovacou látkou proti osýpkam, príušniciam, ružienke a ovčím kiahňam (MMRV).

Údaje nepreukázali klinicky významnú interferenciu v tvorbe protilátok proti každému jednotlivému antigénu, hoci sa pozorovala nekonzistentná tvorba protilátok proti poliovírusu typu 2 pri súbežnom podávaní Synflorixu (séroprotektia v rozmedzí od 78 % do 100 %) a výskyt imunitnej odpovede na PRP (Hib) antigén očkovacej látky Infanrix hexa po 2 dávkach podaných vo veku 2 a 4 mesiace bol vyšší, ak sa podávala súbežne s očkovacou látkou proti pneumokokom alebo meningokokom konjugovanou na tetanový toxoid (pozri časť 5.1). Klinický význam týchto zistení zostáva neznámy.

Údaje z klinických štúdií poukazujú na to, že keď sa Infanrix hexa podáva súbežne s konjugovanou pneumokokovou očkovacou látkou, výskyt febrilných reakcií je vyšší v porovnaní s výskytom febrilných reakcií po podaní samotnej očkovacej látky Infanrix hexa. Údaje z jednej klinickej štúdie poukazujú na to, že keď sa Infanrix hexa podáva súbežne s očkovacou látkou proti osýpkam, príušniciam, ružienke a ovčím kiahňam (MMRV), výskyt febrilných reakcií je vyšší v porovnaní s výskytom febrilných reakcií po podaní samotnej očkovacej látky Infanrix hexa a podobný výskytu febrilných reakcií po podaní samotnej MMRV očkovacej látky (pozri časti 4.4 a 4.8). Imunitné odpovede neboli ovplyvnené.

Podobne ako pri iných očkovacích látkach je možné očakávať, že u pacientov s imunopresívnou terapiou sa nemusí dosiahnuť adekvátne reakcia.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Keďže Infanrix hexa nie je určený na očkovanie dospelých, adekvátne humánne údaje týkajúce sa použitia počas gravidity a laktácie a adekvátne reprodukčné štúdie so zvieratami nie sú dostupné.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### ***Súhrn bezpečnostného profilu***

Tak ako bolo pozorované pri DTPa a DTPa-obsahujúcich kombináciách, po aplikácii booster dávky Infanrix hexa bola v porovnaní so základnou očkovacou schémou hlásená zvýšená lokálna reaktogenita a horúčka.

##### ***Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií***

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Frekvencie na dávku sú definované nasledovne:

Veľmi časté:	( $\geq 1/10$ )
Časté:	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Menej časté:	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
Zriedkavé:	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Veľmi zriedkavé:	( $< 1/10\ 000$ )

Nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s liekom boli hlásené v klinických štúdiách (údaje získané od viac ako 16 000 osôb) a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Menej časté	Infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Lymfadenopatia <sup>2</sup> , trombocytopenia <sup>2</sup>
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktické reakcie <sup>2</sup> , anafylaktoidné reakcie (vrátane urtikárie) <sup>2</sup> Alergické reakcie (vrátane pruritu) <sup>2</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Nechutenstvo
Psychické poruchy	Veľmi časté	Nezvyčajný plač, podráždenosť, nepokoj
	Časté	Nervozita
Poruchy nervového systému	Menej časté	Somnolencia
	Zriedkavé	Kolaps alebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktívna epizóda) <sup>2</sup>
	Veľmi zriedkavé	Kŕče (s horúčkou alebo bez nej)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Kašeľ
	Zriedkavé	Bronchitída, apnoe <sup>2</sup> [pozri časť 4.4 pre apnoe u veľmi predčasne narodených dojčiat (do a vrátane 28. týždňa gravidity)]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Vyrážka, angioedém <sup>2</sup>
	Veľmi zriedkavé	Dermatitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Horúčka $\geq 38$ °C, lokálny opuch v mieste vpichu ( $\leq 50$ mm), únava, bolesť, začervenanie
	Časté	Horúčka $> 39,5$ °C, reakcie v mieste vpichu vrátane indurácie, lokálneho opuchu v mieste vpichu ( $> 50$ mm) <sup>1</sup>
	Menej časté	Difúzny opuch očkovanej končatiny, niekedy postihujúci susedný kĺb <sup>1</sup>
	Zriedkavé	Opuch celej očkovanej končatiny <sup>1,2</sup> , reakcie s rozsiahlym opuchom <sup>2</sup> , zdurenina v mieste vpichu <sup>2</sup> , pľuzgieriky v mieste vpichu <sup>2</sup>

<sup>1</sup> U detí so základným očkovaním s očkovacími látkami obsahujúcimi acelulárnu pertusovú zložku je po aplikácii booster dávky pravdepodobnejší výskyt reakcií s opuchom v porovnaní s deťmi so základnom očkovaním s celobunkovými očkovacími látkami. Tieto reakcie zmiznú počas priemerne 4 dní.

<sup>2</sup> Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení.

- Skúsenosti získané pri súčasnom podávaní:

Analýza výskytu nežiaducich účinkov hlásených v období po uvedení lieku na trh poukazuje na potenciálne zvýšené riziko kŕčov (s horúčkou alebo bez nej) a HHE, keď sa porovnali skupiny, v ktorých sa hlásilo použitie očkovacej látky Infanrix hexa s Prevenarom 13, so skupinami, v ktorých sa hlásilo použitie samotnej očkovacej látky Infanrix hexa.

V klinických štúdiách, v ktorých sa niektorým očkovaným podal Infanrix hexa súčasne s Prevenarom (PCV7) ako booster (štvrtá) dávka oboch očkovacích látok, bola horúčka  $\geq 38$  °C hlásená u 43,4 % dojčiat, ktorým sa Prevenar a Infanrix hexa podali súčasne, v porovnaní s 30,5 % dojčiat, ktorým sa hexavalentná očkovacia látka podala samostatne. Horúčka  $\geq 39,5$  °C sa pozorovala u 2,6 % dojčiat, ktorým sa Infanrix hexa podal spolu s Prevenarom a u 1,5 % dojčiat, ktorým sa Infanrix hexa podal bez Prevenaru (pozri časti 4.4 a 4.5). Výskyt a závažnosť horúčky po súčasnom podaní týchto dvoch očkovacích látok v rámci základnej imunizácie bol nižší ako výskyt horúčky pozorovaný po aplikácii booster dávky.

Údaje z klinických štúdií ukazujú podobný výskyt horúčky, keď sa Infanrix hexa podáva súbežne s inou pneumokokovou sacharidovou konjugovanou očkovacou látkou.

V klinickej štúdii, v ktorej sa niektorým očkovaným podala posilňovacia (booster) dávka očkovacej látky Infanrix hexa súbežne s očkovacou látkou proti osýpkam, príušniciam, ružienke a ovčím kiahňam (MMRV), bola horúčka  $\geq 38,0$  °C hlásená u 76,6 % detí, ktorým sa MMRV očkovacia látka a Infanrix hexa podali súčasne, v porovnaní so 48 % detí, ktorým sa podala samotná očkovacia látka Infanrix hexa a so 74,7 % detí, ktorým sa podala samotná MMRV očkovacia látka. Horúčka vyššia ako 39,5 °C bola hlásená u 18 % detí, ktorým sa očkovacia látka Infanrix hexa podala spolu s MMRV očkovacou látkou, v porovnaní s 3,3 % detí, ktorým sa podala samotná očkovacia látka Infanrix hexa a s 19,3 % detí, ktorým sa podala samotná MMRV očkovacia látka (pozri časti 4.4 a 4.5).

- Bezpečnosť u predčasne narodených dojčiat:

Očkovacia látka Infanrix hexa sa podala viac ako 1 000 predčasne narodeným dojčiatám (narodeným po 24 až 36 týždňoch gravidity) v štúdiách overujúcich základné očkovanie a viac ako 200 predčasne narodeným dojčiatám sa podala ako posilňovacia dávka v druhom roku života. V komparatívnych klinických štúdiách sa u predčasne narodených dojčiat a u úplne donosených dojčiat pozoroval podobný výskyt príznakov (informácie o apnoe, pozri časť 4.4).

- Skúsenosti s očkovacou látkou proti hepatitíde B:

V extrémne zriedkavých prípadoch boli hlásené alergické reakcie napodobňujúce sérovú chorobu, paralýza, neuropatia, neuritída, hypotenzia, vaskulitída, lichen planus, multiformný erytém, artritída, svalová slabosť, Guillainov-Barrého syndróm, encefalopatia, encefalitída a meningitída. Kauzálna súvislosť s očkovacou látkou sa nedokázala.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kombinované bakteriálne a vírusové očkovacie látky, ATC kód: J07CA09

## Imunogenita

Imunogenita očkovacej látky Infanrix hexa sa hodnotila v klinických štúdiách u osôb vo veku od 6 týždňov. Táto očkovacia látka sa hodnotila v 2-dávkovej a 3-dávkovej základnej očkovacej schéme, zahŕňajúcej schému pre rozšírený program imunizácie, a ako posilňovacia dávka. Výsledky týchto klinických štúdií sú zhrnuté nižšie v tabuľkách.

Po 3-dávkovej základnej očkovacej schéme sa hladiny protilátok proti každému antigénu obsiahnutému v očkovacej látke svedčiace o séroprotekcii alebo séropozitivite vytvorili aspoň u 95,7 % dočiat. Po podaní posilňovacej dávky (po podaní 4. dávky) sa hladiny protilátok proti každému antigénu obsiahnutému v očkovacej látke svedčiace o séroprotekcii alebo séropozitivite vytvorili aspoň u 98,4 % dočiat.

### Percento osôb s titrami protilátok svedčiacimi o séroprotekcii/séropozitivite jeden mesiac po základnom očkovaní 3 dávkami a po podaní posilňovacej dávky očkovacej látky Infanrix hexa

Protilátky (hraničná hodnota)	Po podaní 3. Dávky				Po podaní 4. dávky (Podanie posilňovacej dávky počas druhého roku života po 3-dávkovej základnej očkovacej schéme)
	2-3-4 mesiace N = 196 (2 štúdie)	2-4-6 mesiacov N = 1 693 (6 štúdií)	3-4-5 mesiacov N = 1 055 (6 štúdií)	6-10-14 týždňov N = 265 (1 štúdia)	N = 2 009 (12 štúdií)
	%	%	%	%	%
Proti diftérii (0,1 IU/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Proti tetanu (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Proti PT (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Proti FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Proti PRN (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Proti HBs (10 mIU/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Proti poliovírusu typu 1 (1/8 zriedenie) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Proti poliovírusu typu 2 (1/8 zriedenie) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Proti poliovírusu typu 3 (1/8 zriedenie) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Proti PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = počet osôb



\* v podskupine dojčiat, ktorým očkovacia látka proti hepatitíde B nebola podaná hneď po narodení, malo 77,7 % osôb titre proti HBs  $\geq 10$  mIU/ml

\*\* Po podaní posilňovacej dávky malo 98,4 % osôb koncentráciu protilátok proti PRP  $\geq 1$   $\mu$ g/ml, čo svedčilo o dlhodobej ochrane.

† hraničná hodnota akceptovaná ako hodnota svedčiaca o ochrane

Po 2-dávkovej základnej očkovacej schéme sa hladiny protilátok proti každému antigénu obsiahnutému v očkovacej látke svedčiace o séroprotekcii alebo séropozitivite vytvorili aspoň u 84,3 % dojčiat. Po kompletnom očkovaní podľa 2-dávkovej základnej očkovacej schémy a po podaní posilňovacej dávky očkovacej látky Infanrix hexa sa hladiny protilátok proti každému antigénu obsiahnutému v očkovacej látke svedčiace o séroprotekcii alebo séropozitivite vytvorili aspoň u 97,9 % dojčiat.

Podľa rôznych štúdií sa imunitná odpoveď na PRP antigén obsiahnutý v očkovacej látke Infanrix hexa po dvoch dávkach podaných vo veku 2 a 4 mesiace bude líšiť, ak sa podá súbežne s očkovacou látkou konjugovanou na tetanový toxoid. Infanrix hexa vyvolá tvorbu protilátok proti PRP (hraničná hodnota  $\geq 0,15$   $\mu$ g/ml) aspoň u 84 % dojčiat. Percento dojčiat, u ktorých sa vytvorila protilátka proti PRP, sa zvýši na 88 % v prípade súbežného použitia pneumokokovej očkovacej látky obsahujúcej tetanový toxoid ako nosič a na 98 %, keď sa Infanrix hexa podá súbežne s očkovacou látkou proti meningokokom konjugovanou na TT (pozri časť 4.5).

**Percento osôb s titrami protilátok svedčiacimi o séroprotekcii/séropozitivite jeden mesiac po základnom očkovaní 2 dávkami a po podaní posilňovacej dávky očkovacej látky Infanrix hexa**

Protílátky (hraničná hodnota)	Po podaní 2. dávky		Po podaní 3. dávky	
	2-4-12 mesiacov veku N = 223 (1 štúdia)	3-5-11 mesiacov veku N = 530 (4 štúdie)	2-4-12 mesiacov veku N = 196 (1 štúdia)	3-5-11 mesiacov veku N = 532 (3 štúdie)
	%	%	%	%
<b>Protí diftérii</b> (0,1 IU/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
<b>Protí tetanu</b> (0,1 IU/ml) †	100	100,0	100,0	100,0
<b>Protí PT</b> (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
<b>Protí FHA</b> (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
<b>Protí PRN</b> (5 EL.U/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
<b>Protí HBs</b> (10 mIU/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
<b>Protí poliovírusu typu 1</b> (1/8 zriedenie) †	89,6	99,4	98,4	99,8
<b>Protí poliovírusu typu 2</b> (1/8 zriedenie) †	85,6	96,3	98,4	99,4
<b>Protí poliovírusu typu 3</b> (1/8 zriedenie) †	92,8	98,8	97,9	99,2
<b>Protí PRP</b> (0,15 $\mu$ g/ml) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = počet osôb

† hraničná hodnota akceptovaná ako hodnota svedčiaca o ochrane

\* Po podaní posilňovacej dávky malo 94,4 % osôb očkovaných podľa schémy 2-4-12 mesiacov a 97,0 % osôb očkovaných podľa schémy 3-5-11 mesiacov koncentráciu protilátok proti PRP  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ , svedčiacu o dlhodobej ochrane.

Sérologické koreláty ochrany sa potvrdili pri diftérii, tetane, poliomyelitíde, hepatitíde B a Hib. Sérologické koreláty ochrany pred pertussis neexistujú. Ale keďže imunitná odpoveď na pertusové antigény po aplikácii Infanrix hexa je rovnaká ako po aplikácii Infanrix (DTPa), očakáva sa, že účinnosť ochrany týchto dvoch očkovacích látok je rovnaká.

#### *Účinnosť pri ochrane pred pertussis*

Klinická ochrana navodená pertusovou zložkou Infanrix (DTPa) pred typickou pertussis definovanou WHO ( $\geq 21$  dní paroxyzmatického kašľa) bola preukázaná po 3-dávkovej základnej imunizácii v štúdiách uvedených v nasledujúcej tabuľke:

Štúdia	Krajina	Schéma	Účinnosť očkovacej látky	Hľadiská
Štúdia kontaktov v domácnostiach (prospektívna, zaslepená)	Nemecko	3-4-5 mesiacov	88,7 %	Na základe zozbieraných údajov od sekundárnych kontaktov v domácnostiach, kde sa ako u prvého zistila typická pertussis (index case).
Štúdia účinnosti (sponzorovaná NIH)	Taliansko	2-4-6 mesiacov	84 %	Pri ďalšom sledovaní tej istej skupiny osôb sa potvrdilo, že účinnosť pretrvávala až 60 mesiacov po ukončení základného očkovania bez podania booster dávky očkovacej látky proti pertussis.

#### *Pretrvávanie imunitnej odpovede*

Pretrvávanie imunitnej odpovede vyvolanej po 3-dávkovom základnom očkovaní (vo veku 2-3-4, 3-4-5 alebo 2-4-6 mesiacov) a po podaní posilňovacej dávky (v druhom roku života) očkovacej látky Infanrix hexa sa hodnotilo u detí vo veku 4 - 8 rokov. Protektívna imunita proti trom typom poliovírusu a PRP sa pozorovala aspoň u 91,0 % detí a proti diftérii a tetanu aspoň u 64,7 % detí. Séropozitivita na pertusové zložky sa udržala aspoň u 25,4 % (proti PT), 97,5 % (proti FHA) a 87,0 % (proti PRN) detí.

**Percento osôb s titrami protilátok svedčiacimi o séroprotekcii/séropozitivite po základnom očkovaní a po podaní posilňovacej dávky očkovacej látky Infanrix hexa**

Protilátky (hraničná hodnota)	Deti vo veku 4 - 5 rokov		Deti vo veku 7 - 8 rokov	
	N	%	N	%
<b>Proti diftérii</b> (0,1 IU/ml)	198	68,7*	51	66,7
<b>Proti tetanu</b> (0,1 IU/ml)	198	74,7	51	64,7
<b>Proti PT</b> (5 EL.U/ml)	197	25,4	161	32,3
<b>Proti FHA</b> (5 EL.U/ml)	197	97,5	161	98,1
<b>Proti PRN</b> (5 EL.U/ml)	198	90,9	162	87,0
<b>Proti HBs</b> (10 mIU/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
<b>Proti poliovírusu typu 1</b> (1/8 zriedenie)	185	95,7	145	91,0
<b>Proti poliovírusu typu 2</b> (1/8 zriedenie)	187	95,7	148	91,2
<b>Proti poliovírusu typu 3</b> (1/8 zriedenie)	174	97,7	144	97,2
<b>Proti PRP</b> (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = počet osôb

\* Vzorky, v ktorých sa pomocou ELISA testu zistili koncentrácie protilátok proti diftérii < 0,1 IU/ml, sa znovu otestovali pomocou neutralizačného testu na bunkách Vero (hraničná hodnota séroprotekcii  $\geq$  0,016 IU/ml): 96,5 % osôb malo v sére prítomné ochranné hladiny protilátok

§ Počet osôb z 2 klinických štúdií

Pokiaľ ide o hepatitídu B, preukázalo sa, že protektívna imunita ( $\geq$  10 mIU/ml) po 3-dávkovom základnom očkovaní a po podaní posilňovacej dávky očkovacej látky Infanrix hexa pretrvávala u  $\geq$  85 % osôb vo veku 4 - 5 rokov, u  $\geq$  72 % osôb vo veku 7 - 8 rokov a u  $\geq$  60 % osôb vo veku 12 - 13 rokov. Okrem toho sa zistilo, že protektívna imunita proti hepatitíde B po 2-dávkovom základnom očkovaní a po podaní posilňovacej dávky pretrvávala u  $\geq$  48 % osôb vo veku 11 - 12 rokov.

Imunologická pamäť na vírus hepatitídy B sa potvrdila u detí vo veku od 4 do 13 rokov. Týmto deťom bola očkovacia látka Infanrix hexa podaná v rámci základného očkovania a ako posilňovacia dávka v dojčenskom veku a keď im bola podaná ďalšia dávka monovalentnej očkovacej látky proti HBV, protektívna imunita bola navodená aspoň u 96,8 % osôb.

*Imunogenita u predčasne narodených dojčiat*

Imunogenita očkovacej látky Infanrix hexa sa hodnotila v troch štúdiách zahŕňajúcich približne 300 predčasne narodených dojčiat (narodených po 24 až 36 týždňoch gravidity) po základnej očkovacej schéme 3 dávkami podanými vo veku 2, 4 a 6 mesiacov. Imunogenita posilňovacej dávky podanej vo veku 18 až 24 mesiacov sa hodnotila približne u 200 predčasne narodených dojčiat.

Jeden mesiac po základnom očkovaní sa aspoň u 98,7 % osôb dosiahla séroprotekcii proti diftérii, tetanu a poliovírusu typov 1 a 2; aspoň 90,9 % malo v sére ochranné hladiny protilátok proti antigénom hepatitídy B, PRP a poliovírusu typu 3; a všetky osoby boli séropozitívne na protilátky proti FHA a PRN, kým 94,9 % bolo séropozitívnych na protilátky proti PT.

Jeden mesiac po podaní posilňovacej dávky sa aspoň u 98,4 % osôb vytvorili hladiny protilátok proti každému z antigénov, s výnimkou hladín protilátok proti PT (aspoň 96,8 % osôb) a proti hepatitíde B (aspoň 88,7 % osôb), svedčiace o séroprotekcii alebo séropozitivite. Odpoveď na podanie posilňovacej dávky v zmysle násobného zvýšenia koncentrácií protilátok (15- až 235-násobné zvýšenie) svedčí o tom, že predčasne narodené dojčatá dostali adekvátne základné očkovanie proti všetkým antigénom obsiahnutým v očkovacej látke Infanrix hexa.

V observačnej štúdií vykonanej u 74 detí sa zistilo, že približne 2,5 až 3 roky po podaní posilňovacej dávky malo 85,3 % detí v sére stále prítomné ochranné hladiny protilátok proti hepatitíde B a aspoň 95,7 % malo v sére stále prítomné ochranné protilátky proti trom typom poliovírusu a PRP.

#### *Skúsenosti získané v období po uvedení lieku na trh*

Výsledky dlhodobého sledovania vykonaného vo Švédsku preukazujú, že očkovacie látky obsahujúce acelulárnu pertusovú zložku sú účinné u dojčiat, keď sa podávajú podľa základnej očkovacej schémy 3-5 mesiacov s booster dávkou podanou približne v 12 mesiacoch. Údaje však poukazujú na to, že pri použití očkovacej schémy 3-5-12 mesiacov môže v 7. – 8 rokoch života dochádzať k poklesu ochrany pred pertussis. Preto je u detí vo veku 5 – 7 rokov, ktoré boli v minulosti očkované podľa tejto konkrétnej očkovacej schémy, potrebné podanie druhej booster dávky očkovacej látky proti pertussis.

Účinnosť Hib zložky Infanrix hexa bola skúmaná prostredníctvom rozsiahlej postmarketingovej pozorovacej štúdie vykonávanej v Nemecku. Počas viac ako sedemročnej doby sledovania bola účinnosť Hib zložiek dvoch hexavalentných očkovacích látok, jednou z nich bol Infanrix hexa, 89,6 % po kompletnej základnom očkovaní a 100 % po aplikácii kompletného základného očkovania a booster dávky (bez ohľadu na očkovaciu látku proti Hib použitú pri základnom očkovaní).

Výsledky pokračujúcej národnej surveillancie v Taliansku poukazujú na to, že Infanrix hexa je účinný v udržiavaní výskytu ochorenia spôsobeného Hib pod kontrolou, keď sa podáva podľa základnej očkovacej schémy 3-5 mesiacov s booster dávkou podanou približne v 11 mesiacoch. Počas šesťročného obdobia začínajúceho v roku 2006, v rámci ktorého bol Infanrix hexa hlavnou očkovacou látkou obsahujúcou Hib zložku používanou pri celoplošnom očkovaní presahujúcom 95 %, bol výskyt invazívneho ochorenia spôsobeného Hib stále udržiavaný pod dostatočnou kontrolou, pričom boli hlásené štyri potvrdené prípady ochorenia spôsobeného Hib u talianskych detí mladších ako 5 rokov prostredníctvom pasívnej surveillancie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Hodnotenie farmakokinetických vlastností sa pre očkovacie látky nevyžaduje.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií bezpečnosti, špecifickej toxicity, toxicity po opakovanom podávaní a kompatibility zložiek neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

# **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

Hib prášok:

Bezvodá laktóza

DTPa-HBV-IPV suspenzia:

Chlorid sodný (NaCl)

Médium 199 obsahujúce hlavne aminokyseliny, minerálne soli, vitamíny

Voda na injekciu

Adjuvans, pozri časť 2.

## **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po rekonštitúcii: odporúča sa okamžité použitie. Po rekonštitúcii sa dokázala stabilita 8 hodín pri teplote 21 °C.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Údaje o stabilite ukazujú, že zložky očkovacej látky sú stabilné pri teplote do 25 °C počas 72 hodín. Na konci tejto doby sa má Infarix hexa použiť alebo zlikvidovať. Tieto údaje slúžia na usmernenie zdravotníckych pracovníkov len pre prípad dočasnej teplotnej odchýlky.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Prášok v injekčnej liekovke (sklo typu I) s uzáverom (butyl).

Balenie: injekčná liekovka a naplnená injekčná striekačka

0,5 ml suspenzie naplnenej v injekčných striekačkách (sklo typu I) s pryžovými uzávermi (butyl).

Veľkosti balenia 1, 10, 20 a 50 s ihlami alebo bez nich, a multibalenie pozostávajúce z 5 balení, každé obsahuje 10 injekčných liekoviek a 10 naplnených injekčných striekačiek, bez ihlami.

Balenie: injekčná liekovka a injekčná liekovka

0,5 ml suspenzie v injekčnej liekovke (sklo typu I) s pryžovými uzávermi (butyl).

Veľkosti balenia 1 a 50.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Balenie: injekčná liekovka a naplnená injekčná striekačka

Pri skladovaní sa môže v naplnenej injekčnej striekačke obsahujúcej DTPa-HBV-IPV suspenziu vytvoriť číra tekutina a biely sediment. Je to normálny nález.

Naplnená injekčná striekačka sa musí dostatočne pretrepať, aby sa získala homogénna, biela, zakalená suspenzia.

Očkovacia látka sa rekonštituuje pridaním celého obsahu naplnenej injekčnej striekačky do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok. Zmes treba pred podaním riadne pretrepať, až pokiaľ sa prášok úplne nerozpustí.

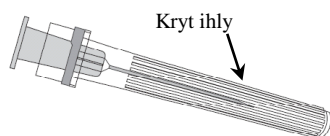
Rekonštituovaná očkovacia látka vyzerá ako trochu viac zakalená suspenzia než samostatná tekutá zložka. Je to normálny nález.

Suspenzia očkovacej látky sa pred rekonštitúciou a po rekonštitúcii musí opticky skontrolovať na prítomnosť cudzích častíc a /alebo abnormálny fyzikálny vzhľad. V prípade ich výskytu sa musí očkovacia látka zlikvidovať.

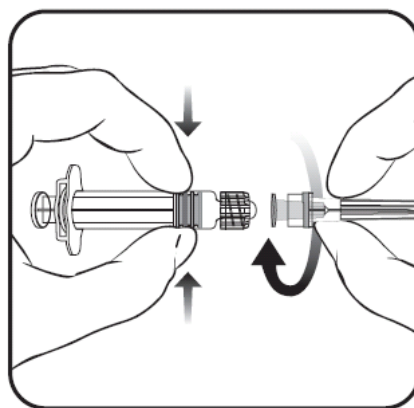
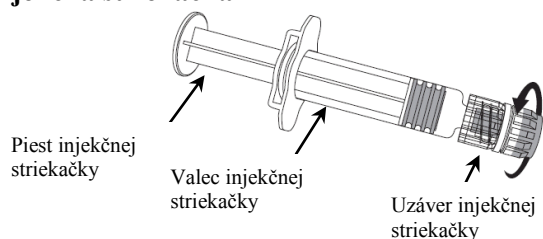
Naplnená injekčná striekačka sa môže dodávať buď s hrotom typu luer ošetreným keramikou vrstvou (ceramic coated treatment, CCT) alebo s adaptérom typu luer lock s pevným plastovým uzáverom na hrote (plastic rigid tip cap, PRTC).

- **Pokyny na použitie naplnenej injekčnej striekačky, ak sa dodáva s adaptérom typu luer lock s PRTC.**

### Ihla



### Injekčná striekačka



1. Držte **valec** injekčnej striekačky v jednej ruke (dbajte na to, aby ste nedržali piest injekčnej striekačky). Odskrutkujte uzáver injekčnej striekačky tak, že ho otočíte proti smeru hodinových ručičiek.
2. Nasadíte ihlu na injekčnú striekačku tak, že ihlu priložíte k injekčnej striekačke a otočíte ju v smere hodinových ručičiek, až kým sa nezablokuje (pozri obrázok).
3. Snímte kryt ihly, ktorý pri tom môže klásť malý odpor.
4. Rekonštituujte očkovaciu látku, ako je popísané vyššie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### Balenie: injekčná liekovka a injekčná liekovka

Pri skladovaní sa môže v injekčnej liekovke obsahujúcej DTPa-HBV-IPV suspenziu vytvoriť číra tekutina a biely sediment. Je to normálny nález.

DTPa-HBV-IPV suspenzia sa má dostatočne pretrepať, aby sa získala homogénna, biela, zakalená suspenzia.

Očkovacia látka sa rekonštituuje pridaním celého obsahu injekčnej liekovky obsahujúcej DTPa-HBV-IPV suspenziu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok pomocou injekčnej striekačky. Zmes treba pred podaním riadne pretrepať, až pokiaľ sa prášok úplne nerozpustí.

Rekonštituovaná očkovacia látka vyzerá ako trochu viac zakalená suspenzia než samostatná tekutá zložka. Je to normálny nález.

Suspenszia očkovacej látky sa pred rekonštitúciou a po rekonštitúcii musí opticky skontrolovať na prítomnosť cudzích častíc a/alebo abnormálny fyzikálny vzhľad. V prípade ich výskytu sa musí očkovacia látka zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### Naplnená injekčná striekačka

EU/1/00/152/001  
EU/1/00/152/002  
EU/1/00/152/003  
EU/1/00/152/004  
EU/1/00/152/005  
EU/1/00/152/006  
EU/1/00/152/007  
EU/1/00/152/008  
EU/1/00/152/021

### Injekčná liekovka

EU/1/00/152/019  
EU/1/00/152/020

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. októbra 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. augusta 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.