

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «08» августа 2019 г.
№ N022992

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Гексаксим®

Вакцина (адсорбированная) против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В (рекомбинантная рДНК), полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции *Haemophilus influenzae* типа *b* конъюгированная

Торговое название

Гексаксим®, вакцина (адсорбированная) против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В (рекомбинантная рДНК), полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции *Haemophilus influenzae* типа *b* конъюгированная

Международное непатентованное название

нет

Лекарственная форма

Суспензия для инъекций, 0.5 мл (1 доза)

Состав

0.5 мл (1доза) суспензии содержит
активные вещества:

Анатоксин дифтерийный не менее	20 МЕ
Анатоксин столбнячный не менее	40 МЕ
<i>Антигены Bordetella pertussis:</i>	
Коклюшный анатоксин (КА)	25.0 мкг
Филаментозный гемагглютинин (ФГА)	25.0 мкг
<i>Полиовирус* (инактивированный)</i>	
Тип 1 (Mahoney)	40 Ед D антигена
Тип 2 (MEF-1)	8 Ед D антигена
Тип 3 (Saukett)	32 Ед D антигена
Поверхностный антиген гепатита В**	10.0 мкг
Полисахарид <i>Haemophilus influenzae</i> типа <i>b</i> (полирибозилрибитол фосфат) конъюгированный со столбнячным	12.0 мкг

протеином	22.0 – 36.0 мкг
<i>вспомогательные вещества</i>	
Алюминий (в виде алюминия гидроксида)	0.6 мг
Буфер***	15.0 мг
Вода для инъекций	до 0.5 мл

* вирус выращен на клетках Vero

** продуцируется клетками дрожжей *Hansenula polymorpha* методом ДНК-технологий

***Состав буфера: натрия гидрофосфат (ЕФ*), калия дигидрофосфат (ЕФ*), незаменимые аминокислоты, включая L-фенилаланин (СП фирмы), трис(гидроксиметил)аминометан (ЕФ*), сахараза (ЕФ*).

Вакцина может содержать следы глутаральдегида, формальдегида, неомидина, стрептомицина и полимиксина В, используемых в производственном процессе

Описание

Мутная суспензия, беловатого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения. Вакцины. Бактериальные и вирусные вакцины, комбинации. Вакцина против дифтерии, *Haemophilus influenzae* типа b, коклюша, полиомиелита, столбняка, гепатита В.

Код АТХ J07CA09

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Для вакцин не требуется оценка фармакокинетических свойств

Фармакодинамика

Гексаксим® представляет собой шестикомпонентную вакцину, содержащую дифтерийный и столбнячный анатоксины, антигены коклюша *Bordetella pertussis*, антигены вируса полиомиелита, поверхностный антиген гепатита В и капсулярный полисахарид *Haemophilus influenzae* типа b.

Очищенный дифтерийный анатоксин представляет собой детоксифицированный формальдегидом белок, полученный из *Corynebacterium diphtheriae* посредством ферментации с последующим очищением.

Коклюшный компонент вакцины представлен двумя антигенами: очищенным коклюшным анатоксином и очищенным филаментозным гемагглютинином, полученными из культуры *Bordetella pertussis* методом экстрагирования, с последующей очисткой и детоксикацией глутаральдегидом.

Очищенный столбнячный анатоксин представляет собой детоксифицированный формальдегидом белок, полученный из *Clostridium tetani* посредством ферментации с последующим очищением.

Инактивированный полиомиелитный компонент вакцины представляет собой антигены трех типов полиовируса (тип 1 –Mahoney, тип 2 –MEF-1, тип 3 –Saukett), выращенного на клетках Веро, очищенного методом хроматографии и инактивированного формальдегидом.

Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) получают методом рекомбинантной генно-инженерной технологии с использованием рекомбинантного штамма дрожжей K3/8 1 *Hansenula polymorpha* RB11 имеющих ген, кодирующий основной поверхностный антиген вируса гепатита В. Затем полученный поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), выделенный из дрожжевых клеток, очищается методом ультрацентрифугирования, осаждения и хроматографирования.

Капсулярный полисахарид экстрагируют методом преципитации из штамма 1482 *Haemophilus influenzae* типа b и затем ковалентно связывают со столбнячным белком-носителем.

Иммуногенность

Иммуногенность Гексаксим® у детей старше 24 месяцев жизни не изучалась.

Показания к применению

- первичная иммунизация и ревакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инвазивной инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b у младенцев и детей в возрасте от 6 недель.

Схема иммунизации должна применяться в соответствии с официальными рекомендациями в стране.

Способ применения и дозы

Перед использованием, вакцину необходимо встряхнуть до получения однородной беловатой, мутной суспензии.

Вакцину вводить только внутримышечно.

У детей в возрасте до 15 месяцев жизни вакцину рекомендуется вводить внутримышечно в переднелатеральную область бедра (верхняя часть), а у детей старшего возраста - в дельтовидную мышцу плеча.

Первичная вакцинация:

Первичная вакцинация состоит из двух доз (с интервалом не менее 8 недель) или из трех доз (с интервалом не менее 4 недель) в соответствии с официальными рекомендациями.

Можно использовать все графики вакцинации, включая Расширенную программу Иммунизации ВОЗ (РПИ), в возрасте 6, 10 и 14 недель, независимо от того, вводилась доза вакцины против гепатита В при рождении или нет.

При введении дозы вакцины против гепатита В при рождении, Гексаксим® можно использовать для получения дополнительных доз вакцины против гепатита В начиная с возраста 6 недель.

Если вторую дозу вакцины против гепатита В требуется ввести ранее этого возраста, тогда можно использовать моновалентную вакцину против гепатита В.

Ревакцинация

После первичного курса вакцинации, состоящего из двух (или трех) доз вакцины Гексаксим®, должна быть проведена ревакцинация.

Ревакцинация проводится как минимум через 6 мес после введения последней дозы курса первичной вакцинации в соответствии с официальными рекомендациями в стране.

Гексаксим® может применяться для ревакцинации детей, получивших первичный курс иммунизации другой шестивалентной или пятивалентной вакциной, содержащей компоненты против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита в сочетании с моновакциной против гепатита В.

Побочные действия

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии с следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Очень часто

- плач, сонливость
- нервозность, раздражительность
- рвота
- потеря аппетита
- покраснение в месте инъекции
- боль в месте инъекции
- отек в месте инъекции
- лихорадка с температурой тела более 38 °С

Часто

- аномальный плач (длительный неутихающий)
- диарея
- уплотнение в месте инъекции

Нечасто

- реакции гиперчувствительности
- узелковое уплотнение в месте инъекции
- лихорадка с температурой тела более 39.6 °С

Редко

- сыпь
- судороги с или без повышения температуры
- анафилактические реакции

- обширные местные реакции (> 50 мм), включающие обширный отек конечностей, распространяющийся от места инъекции на один или два сустава, был отмечен у детей. Такие реакции начинались через 24 – 72 ч после вакцинации, могли сопровождаться покраснением, чувствительностью или болью в месте инъекции, повышением местной температуры и исчезали без всякого лечения в течение 3-5 дней. Риск возникновения таких реакций зависит от количества коклюшного ацеллюлярного компонента, введенного при первичной вакцинации и увеличивается после введения 4 и 5 доз вакцины.

Очень редко

- гипотонические реакции или гипотонически-гипореактивные эпизоды
Возможные побочные реакции, которые наблюдались после введения других вакцин, содержащих такие же компоненты как в вакцине Гексаксим®

- Синдром Гийена-Барре и неврит плечевого нерва отмечались после введения столбнячного анатоксина

- периферическая нейропатия (полирадикулоневрит, фациальный паралич), неврит зрительного нерва, демиелинизация центральной нервной системы (рассеянный склероз) отмечались после введения вакцины против гепатита В

- энцефалопатии/энцефалиты

- после введения вакцин, содержащих Нib-компонент, отмечались случаи отека одной или обеих нижних конечностей (с преобладанием отека на конечности, куда была введена вакцина). Данные реакции иногда сопровождались отеком с цианозом, транзиторной пурпурой, покраснением и плачем в первые часы после вакцинации и проходили самостоятельно без всякого лечения в течение 24 ч. Данные реакции появлялись, после введения вакцины против инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа *b*.

- апноэ у глубоко недоношенных младенцев (≤28 недель гестации).

Сообщение о подозреваемых неблагоприятных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в пострегистрационный период применения лекарственного средства, что позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск. Специалисты в области здравоохранения информируют о любых случаях нежелательных реакций через национальную систему отчетности.

Противопоказания

- анафилактические реакции на предыдущее введение вакцины Гексаксим®

- реакции гиперчувствительности к любым активным или вспомогательным веществам вакцины (глутаральдегид, формальдегид, неомицин, стрептомицин и полимиксин В); к любым противокклюшным вакцинам, а также к вакцинам, содержащим те же самые активные или

вспомогательные вещества.

- энцефалопатия неизвестной этиологии, имевшая место в течение 7 дней после предыдущего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент (цельноклеточная или ацеллюлярная). В этом случае вакцинацию коклюшной вакциной следует прекратить и вакцинировать ребенка только вакциной против дифтерии, столбняка, гепатита В, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа *b*

- вакцины с содержанием коклюшного компонента нельзя вводить лицам с прогрессирующими неврологическими расстройствами и неконтролируемой эпилепсией до стабилизации состояния, при условии, когда польза от вакцинации значительно превышает риск

Лекарственные взаимодействия

Данные полученные при совместном применении Гексаксим® с пневмококковой полисахаридной конъюгированной вакциной показали отсутствие взаимного влияния на выработку иммунного ответа на каждый антиген.

Данные полученные при совместном применении Гексаксим® с вакциной против кори, паротита и краснухи показали отсутствие взаимного влияния на выработку иммунного ответа на каждый антиген. Возможно клинически значимое влияние на иммунный ответ при совместном применении Гексаксима и вакцины против ветряной оспы, поэтому данные вакцины не должны вводиться одновременно.

Данные полученные при совместном применении Гексаксим® с вакциной против ротавирусной инфекции показали отсутствие взаимного влияния на выработку иммунного ответа на каждый антиген.

Данные полученные при совместном применении вакцины Гексаксим® с конъюгированной вакциной против менингококков серогруппы С или конъюгированной вакциной против менингококков серогрупп А, С, W-135 и Y показали отсутствие взаимного влияния на выработку иммунного ответа на каждый антиген.

Вакцину Гексаксим® нельзя смешивать в одном и том же шприце с другими вакцинами и парентеральными препаратами.

При одновременном применении Гексаксим® с другими вакцинами, они должны вводиться в разные участки тела.

Не сообщалось о случаях клинического взаимодействия при применении Гексаксим® с другими лекарственными и биологическими препаратами, за исключением иммуносупрессивной терапии.

Особые указания

Гексаксим® не предотвращает заболевания, вызванные патогенами, кроме *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, вируса гепатита В, Полиовируса или *Haemophilus influenzae* типа *b*. Однако, предполагается, что иммунизация Гексаксимом предотвратит заболевание

гепатитом D, поскольку гепатит D (вызываемый дельта-агентом) не развивается в отсутствие инфекции гепатита B. Гексаксим® не защищает от гепатита, вызываемого другими агентами (гепатит A, гепатит C и гепатит E) или другими патогенами печени.

В связи с длительным инкубационным периодом гепатита B, во время вакцинации может присутствовать нераспознанный гепатит B. В таких случаях вакцина может не предотвратить гепатит B.

Гексаксим® не защищает от инфекционных заболеваний, вызываемых другими типами *Haemophilus influenzae* или менингита иного происхождения.

Перед иммунизацией

В случаях острого заболевания средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающегося повышением температуры тела, вакцинацию необходимо отложить. При легком течении инфекционного заболевания и/или наличии субфебрильной температуры, откладывать вакцинацию не требуется.

Перед вакцинацией необходимо ознакомиться с историей развития ребенка (в частности, на предмет предыдущих вакцинаций и нежелательных реакций).

С осторожностью назначать Гексаксим® пациентам, у которых в анамнезе есть серьезные или тяжелые реакции, имевшие место в течение 48 часов после введения вакцины, содержащей аналогичные компоненты.

Необходимо предупредить медицинский персонал, ответственный за введение вакцины о возможных нежелательных явлениях до введения препарата.

Как и при использовании любых других инъекционных вакцин, на случай развития анафилактической реакции после введения препарата требуется наличие соответствующих медикаментов и надлежащее наблюдение.

Решение о вакцинации должно приниматься с осторожностью, если после предыдущего введения коклюшной вакцины имели место следующие побочные явления:

- температура ≥ 40 °C в течение 48 ч после введения вакцины, не имеющая отношения к введению других препаратов;
- коллапс или шоковые состояния (гипотонические или гипореактивные) в течение 48 ч после вакцинации;
- постоянный, неутрачиваемый плач, продолжающийся в течение более 3 ч и имеющий место в течение 48 ч после вакцинации;
- судороги с/или без повышения температуры, имеющие место в течение 3 дней после вакцинации. Бывают случаи, например, высокий уровень распространенности коклюша, когда потенциальная польза от вакцинации превышает возможный риск.

Имевшие место в анамнезе фебрильные судороги или семейная история случаев синдрома внезапной младенческой смерти не являются противопоказанием для назначения Гексаксима. Пациенты, у которых в

анамнезе есть фебрильные судороги должны быть под наблюдением, так как подобная реакция может случиться в течение 2-3 дней после вакцинации.

В случае возникновения синдрома Гийена-Барре или плечевого неврита, после иммунизации вакциной, содержащей столбнячный анатоксин, решение должно приниматься на основе оценки пользы и риска, например, была ли завершена первичная вакцинация. Обычно решение о вакцинации принимается, если первичная вакцинация не была завершена (т.е. было введено менее 3 доз вакцины).

Иммуногенность вакцины может быть снижена при проведении иммуносупрессивной терапии или при иммунодефиците. Рекомендуется отложить вакцинацию до окончания лечения. Тем не менее, у лиц с хроническим иммунодефицитом, например, при ВИЧ инфицировании вакцинация рекомендуется, несмотря на то, что иммунный ответ может быть снижен.

Безопасность и эффективность вакцины Гексаксим® у младенцев младше 6 недель не изучалась.

Нет данных о применении вакцины у недоношенных младенцев. Однако, может иметь место сниженный иммунный ответ и клинически значимый уровень защиты неизвестен.

Иммунный ответ не изучался в связи с генетическим полиморфизмом.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, может отмечаться сниженный иммунный ответ на вакцину против гепатита В и необходимо сделать заключение о необходимости введения дополнительной дозы вакцины против гепатита В.

Меры предосторожности

Запрещено вводить данную вакцину в сосудистое русло, подкожно и внутрикожно.

У пациентов с нарушением свертываемости крови или тромбоцитопенией, необходимо проявить осторожность и принять меры по предотвращению риска образования гематомы после инъекции.

После первичной иммунизации недоношенных младенцев (менее 28 недель гестационного возраста) и у младенцев с респираторной недостаточностью в анамнезе, необходимо осуществлять постоянный мониторинг дыхательной деятельности в связи с возможностью возникновения апноэ в течение 48-72 ч. Не следует откладывать или отменять вакцинацию, так как польза от нее в данной группе пациентов значительна.

Изменения лабораторных показателей

В нескольких случаях была выявлена антигенурия после инъекции вакцины, содержащей антиген *Haemophilus influenzae* типа b. Однако она не имеет диагностического значения в течение 2 недель после иммунизации.

Беременность и период лактации

Не применимо, т.к. данная вакцина не предназначена для данной популяции.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Не применимо.

Передозировка

Нет данных.

Форма выпуска и упаковка

По 0.5 мл (1 доза) суспензии в шприцы из нейтрального стекла типа I в комплекте с одной или двумя отдельными иглами. По 1 шприцу с вакциной вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

По 0.5 мл (10 доз) суспензии в шприцы из нейтрального стекла типа I в комплекте с 20 отдельными иглами. По 10 шприцов с 20 отдельными иглами с вакциной вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С, в защищенном от света месте. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту (для специализированных учреждений).

Производитель

Санофи Пастер

14, Эспас Генри Валле,

69007 Лион, Франция

Держатель регистрационного удостоверения

Санофи Пастер, Франция

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-26-96
е-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
е-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com