

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Infanrix hexa, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju.

Konjugirano cjepivo protiv difterije (D), tetanusa (T), pertusisa (nestanično, komponentno) (Pa), hepatitisa B (rDNA) (HBV), poliomijelitisa (inaktivirano) (IPV) i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) (adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) sadržava:

Toksoid difterije ¹	ne manje od 30 internacionalnih jedinica (IU)
Toksoid tetanusa ¹	ne manje od 40 internacionalnih jedinica (IU)
<i>Bordetella pertussis</i> antigeni	
Toksoid pertusisa (PT) ¹	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin (FHA) ¹	25 mikrograma
Pertaktin (PRN) ¹	8 mikrograma
Površinski antigen virusa hepatitisa B (HBs) ^{2,3}	10 mikrograma
Inaktivirani poliovirus (IPV)	
tip 1 (Mahoney soj) ⁴	40 D-antigen jedinica
tip 2 (MEF-1 soj) ⁴	8 D-antigen jedinica
tip 3 (Saukett soj) ⁴	32 D-antigen jedinice
polisaharid <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (poliribozilribitolfosfat, PRP) ³ ,	10 mikrograma
konjugiran na toksoid tetanusa kao proteinski nosač	otprilike 25 mikrograma

¹adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratirani (Al(OH)₃) 0,5 miligrama Al³⁺

²proizveden na stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNA

³adsorbiran na aluminijev fosfat (AlPO₄) 0,32 miligrama Al³⁺

⁴ umnožen na VERO stanicama

Cjepivo može sadržavati tragove formaldehida, neomicina i polimiksina, koji se koriste u postupku proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Cjepivo sadrži 0,057 nanograma 4-aminobenzoatne kiseline po dozi i 0,0298 mikrograma fenilalanina po dozi (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju.

Komponente difterije, tetanusa, nestaničnog pertusisa, hepatitisa B i inaktiviranog poliomijelitisa (DTPa-HBV-IPV) su u obliku mutne bijele suspenzije.

Liofilizirana komponenta *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) je u obliku bijelog praška.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Infanrix hexa je indiciran za primarnu imunizaciju i docjepljivanje dojenčadi od navršених 6 tjedana života i male djece protiv difterije, tetanusa, pertusisa, hepatitisa B, poliomijelitisa i bolesti uzrokovanih bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b.

Infanrix hexa treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarno cijepljenje

Primarno cijepljenje sastoji se od dvije ili tri doze cjepiva (od 0,5 ml) koje treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama (vidjeti tablicu u nastavku ovog dijela i dio 5.1 za rasporede koji su ocijenjeni u kliničkim ispitivanjima).

Kalendar „Proširenog programa imunizacije” (u dobi od 6, 10 i 14 tjedana života) može se primijeniti jedino ako je jedna doza cjepiva protiv hepatitisa B dana odmah po rođenju.

U slučajevima kada je doza cjepiva protiv hepatitisa B primijenjena odmah po rođenju:

- Infanrix hexa može se koristiti kao zamjena za sljedeće doze cjepiva protiv hepatitisa B nakon navršених 6 tjedana života. Ako je drugu dozu cjepiva protiv hepatitisa B potrebno primijeniti prije te dobi, treba koristiti monovalentno cjepivo protiv hepatitisa B.
- Infanrix hexa može se koristiti za mješoviti raspored primarne imunizacije peterovalentnim/šesterovalentnim cjepivom u skladu sa službenim preporukama.

Treba se pridržavati lokalnih mjera imunoprofilakse protiv hepatitisa B.

Umjesto cjepiva Infanrix hexa može se primijeniti peterovalentno cjepivo uz istodobnu primjenu cjepiva protiv hepatitisa B.

Docjepljivanje

Nakon 2-doznog ili 3-doznog primarnog cijepljenja cjepivom Infanrix hexa, docjepnu dozu cjepiva Infanrix hexa treba primijeniti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarnog cijepljenja (vidjeti tablicu u nastavku ovog dijela i dio 5.1 za rasporede koji su ocijenjeni u kliničkim ispitivanjima). Infanrix hexa može se koristiti za docjepljivanje osoba koje su u primarnom ciklusu cijepljenja prethodno cijepljene nekim drugim šesterovalentnim cjepivom ili peterovalentnim cjepivom DTPa-IPV+Hib u kombinaciji s monovalentnim cjepivom protiv hepatitisa B.

Ako nije dostupna docjepna doza šesterovalentnog cjepiva koje sadrži komponentu DTPa (difterija, tetanus, nestanični pertusis), kao minimum se mora primijeniti doza cjepiva protiv Hib-a.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Infanrix hexa u djece starije od 36 mjeseci nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Primarno cijepljenje	Docjepljivanje	Opća razmatranja
Djeca rođena u terminu		
3-dozno	Mora se primijeniti docjepna doza.	- Interval između dviju doza primarnog cijepljenja mora biti najmanje mjesec dana. - Docjepnu dozu treba primijeniti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarnog cijepljenja, a po mogućnosti prije navršenih 18 mjeseci života.
2-dozno	Mora se primijeniti docjepna doza.	- Interval između dviju doza primarnog cijepljenja mora biti najmanje 2 mjeseca. - Docjepnu dozu treba primijeniti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarnog cijepljenja, a po mogućnosti između 11. i 13. mjeseca života.
Nedonoščad rođena nakon najmanje 24 tjedna gestacije		
3-dozno	Mora se primijeniti docjepna doza.	- Interval između dviju doza primarnog cijepljenja mora biti najmanje mjesec dana. - Docjepnu dozu treba primijeniti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarnog cijepljenja, a po mogućnosti prije navršenih 18 mjeseci života.

Način primjene

Infanrix hexa primjenjuje se dubokom intramuskularnom injekcijom. Preporučljivo je svaku dozu davati na različito mjesto.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili formaldehid, neomicin i polimiksin.

Preosjetljivost nakon prethodne primjene cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa, hepatitisa B, poliomijelitisa ili Hib-a.

Infanrix hexa je kontraindiciran ako je u dojenčeta ili u djeteta ustanovljena encefalopatija nepoznate etiologije, unutar 7 dana od prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadržava komponentu pertusisa. U tom slučaju treba prekinuti cijepljenje protiv pertusisa i nastaviti program imunizacije cjepivima protiv difterije-tetanusa, hepatitisa B, poliomijelitisa i Hib-a.

Kao i kod svakog cjepiva, primjenu cjepiva Infanrix hexa treba odgoditi u osoba s teškom akutnom bolešću praćenom vrućicom. Prisutnost lakše infekcije nije kontraindikacija za cijepljenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije cijepljenja nužno je provjeriti medicinsku dokumentaciju cijepljenika (posebice u svezi prethodnih cijepljenja i moguće pojave nuspojava) te obaviti klinički pregled.

Kao i kod svakog cjepiva, zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići u svih cijepljenika (vidjeti dio 5.1).

Infanrix hexa neće spriječiti bolesti uzrokovane drugim patogenima osim onih koje uzrokuju bakterije *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitisa B, virus

poliomijelitisa ili bakterija *Haemophilus influenzae* tipa b. Međutim, može se očekivati da će cijepljenje spriječiti hepatitis D (koji uzrokuje delta agens) jer se hepatitis D ne razvija ako ne postoji infekcija virusom hepatitisa B.

Ako se neka od niže navedenih nuspojava pojavila u razdoblju koje se može vremenski povezati s primjenom cjepiva koje sadrži komponentu pertusisa, odluku o primjeni daljnjih doza cjepiva koje sadrži komponentu pertusisa treba pažljivo razmotriti:

- Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ unutar 48 sati nakon cijepljenja, koja se ne može dovesti u vezu s bilo kojim drugim uzrokom;
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonično-hiporesponzivna epizoda) unutar 48 sati nakon cijepljenja;
- Trajan, neutješan plač u trajanju ≥ 3 sata, koji se javlja unutar 48 sati nakon cijepljenja;
- Konvulzije, s vrućicom ili bez nje, koje se javljaju unutar 3 dana nakon cijepljenja.

Postoje okolnosti, kao što je visoka incidencija pertusisa, kada klinička korist cijepljenja nadmašuje moguće rizike primjene.

Kao i kod svih cjepiva primijenjenih putem injekcije, uvijek je potrebno osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Kao što je slučaj i kod drugih cijepljenja, potrebno je pažljivo razmotriti omjer rizika i koristi od imunizacije cjepivom Infanrix hexa ili odgodu cijepljenja ako se kod dojenčeta ili djeteta pojavio novi napadaj ili pogoršanje teškog neurološkog poremećaja.

Infanrix hexa treba primijeniti s oprezom u osoba s trombocitopenijom ili poremećajem hemostaze krvi jer bi prilikom intramuskularne primjene moglo doći do krvarenja.

Cjepivo se ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno.

Povijest febrilnih konvulzija, obiteljska anamneza konvulzija ili sindroma iznenadne smrti djeteta (SIDS) ne predstavljaju kontraindikaciju za primjenu cjepiva Infanrix hexa. Cijepljenike s anamnezom febrilnih konvulzija treba pažljivo motriti s obzirom da se takve nuspojave mogu pojaviti unutar 2 do 3 dana nakon cijepljenja.

Liječnik mora znati da je stopa febrilnih reakcija veća kada se Infanrix hexa primjenjuje istodobno s pneumokoknim konjugiranim cjepivom (PCV7, PCV10, PCV13) ili cjepivom protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele (engl. *measles-mumps-rubella-varicella*, MMRV) nego kada se primjenjuje samostalno. Te su reakcije bile uglavnom umjerene (manje od ili jednako 39°C) i prolazne (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Opažena je povećana stopa prijava konvulzija (s vrućicom ili bez nje) te hipotonično hiporesponzivne epizode (HHE) kod istodobne primjene cjepiva Infanrix hexa i Prevenar 13 (vidjeti dio 4.8.)

Profilaktička primjena antipiretika prije ili neposredno nakon primjene cjepiva može smanjiti incidenciju i intenzitet febrilnih reakcija nakon cijepljenja. Klinički podaci dobiveni primjenom paracetamola i ibuprofena ukazuju da profilaktična primjena paracetamola može smanjiti stopu vrućice, dok profilaktična primjena ibuprofena pokazuje ograničen učinak u smanjenju stope vrućice. Preporučuje se profilaktična primjena antipiretičkog lijeka za djecu s konvulzivnim napadajima ili s prethodnom anamnezom febrilnih napadaja.

Antipiretičko liječenje treba poduzeti u skladu s lokalnim smjernicama liječenja.

Posebne populacije

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) ne smatra se kontraindikacijom. Očekivani imunološki odgovor može izostati nakon cijepljenja imunosuprimiranih bolesnika.

Klinički podaci ukazuju na to da se Infanrix hexa može primijeniti i kod nedonoščadi. Međutim, kao što se i očekivalo u toj populaciji, primijećen je slabiji imunološki odgovor na neke antigene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Kod primarne imunizacije puno prijevremeno rođene nedonoščadi (rođene ≤ 28 . gestacijskog tjedna), a pogotovo kod djece koja su imala već dijagnosticiranu nerazvijenost respiratornog sustava, potrebno je razmotriti potencijalni rizik od apneje, te potrebu za praćenjem respiratorne funkcije tijekom 48-72 sata.

S obzirom na veliku korist cijepljenja te djece, cijepljenje ne bi smjelo biti uskraćeno ili odgođeno.

Utjecaj na nalaze laboratorijskih testova

Budući da se kapsularni polisaharidni antigen Hib-a izlučuje u mokraću, mogući su pozitivni nalazi pretraga mokraće unutar 1 – 2 tjedna nakon cijepljenja. Potrebno je provesti druge pretrage kako bi se potvrdila Hib infekcija u tom razdoblju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Infanrix hexa sadrži 4-aminobenzoatnu kiselinu. Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene) i, iznimno, bronhospazam.

Ovo cjepivo sadrži 0,0298 mikrograma fenilalanina u jednoj dozi. 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.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Sljedivost

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Infanrix hexa može se primijeniti istodobno s pneumokoknim konjugiranim cjepivima (PCV7, PCV10 i PCV13), konjugiranim cjepivom protiv meningokoka serogrupe C (CRM₁₉₇ i TT konjugati), konjugiranim cjepivom protiv meningokoka serogrupa A, C, W-135 i Y, cjepivom protiv meningokoka serogrupe B (MenB), oralnim cjepivom protiv rotavirusa te cjepivima protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele (MMRV).

Iako podaci nisu pokazali klinički značajnu interferenciju u odgovoru antitijela na svaki pojedini antigen, pri istodobnoj primjeni sa cjepivom Synflorix primijećen je nepostojan odgovor antitijela na poliovirus tipa 2 (seroprotekcija u rasponu od 78% do 100%), dok su stope imunološkog odgovora na antigen PRP-a (Hib) sadržan u cjepivu Infanrix hexa nakon dviju doza primijenjenih u 2. i 4. mjesecu života bile više pri istodobnoj primjeni s pneumokoknim ili meningokoknim cjepivom konjugiranim na toksoid tetanusa (vidjeti dio 5.1). Klinički značaj ovih opažanja nije poznat.

Kada se Infanrix hexa primjenjuje istodobno s cjepivom MenB i pneumokoknim konjugiranim cjepivima, u svim ispitivanjima viđeni su nedosljedni rezultati za odgovore na inaktivirani poliovirus tip 2, konjugirani antigen pneumokoka serotipa 6B i antigen pertusisa, pertaktin. No, ti podaci ne upućuju na klinički značajnu interferenciju.

Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da je stopa febrilnih reakcija veća kada se Infanrix hexa primjenjuje istodobno s pneumokoknim konjugiranim cjepivima nego kada se primjenjuje samostalno. Podaci iz jednog kliničkog ispitivanja ukazuju na to da je stopa febrilnih reakcija veća kada se Infanrix hexa primjenjuje istodobno s cjepivom MMRV nego kada se primjenjuje samostalno te je slična onoj

primijećenoj nakon primjene samo cjepiva MMRV (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije bilo učinaka na imunološke odgovore.

Zbog povećanog rizika od vrućice, boli na mjestu uboda injekcije, gubitka apetita i razdražljivosti kada se Infanrix hexa primjenjuje istodobno s cjepivom MenB i 7-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom, može se razmotriti odvojeno cijepljenje kada je to moguće.

Kao i s drugim cjepivima, za očekivati je da se u bolesnika pod imunosupresivnom terapijom neće postići adekvatan imunološki odgovor.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Budući da Infanrix hexa nije namijenjen za primjenu u odraslih osoba, odgovarajući podaci o primjeni tijekom trudnoće ili dojenja nisu dostupni, kao niti odgovarajuća ispitivanja reprodukcije u životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kao što je opaženo kod DTPa, te kombinacija koje sadržavaju DTPa, zabilježena je jača lokalna reaktogenost i vrućica nakon doze docjepljivanja cjepivom Infanrix hexa u odnosu na primarni ciklus.

Tablični sažetak nuspojava

Unutar iste kategorije učestalosti, nuspojave su navedene od težih prema lakšima.

Učestalost nuspojava je definirana na sljedeći način:

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:	($< 1/10\,000$)

Sljedeće su nuspojave povezane s cjepivom prijavljene u kliničkim ispitivanjima (podaci prikupljeni u više od 16 000 ispitanika) i tijekom praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	manje često	infekcije gornjeg respiratornog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	limfadenopatija ² , trombocitopenija ²
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	anafilaktičke reakcije ² , anafilaktoidne reakcije (uključujući urtikariju) ² , alergijske reakcije (uključujući pruritus) ²
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	abnormalan plač, razdražljivost, nemir
	često	nervoza
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	somnolencija
	rijetko	kolaps ili stanje nalik šoku (hipotonično-hiporesponzivna epizoda) ²
	vrlo rijetko	konvulzije (praćene vrućicom ili bez nje)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	kašalj
	rijetko	bronhitis, apneja ² [vidjeti dio 4.4 za apneju u znatno prijevremeno rođene djece (≤ 28 tjedana gestacije)]
Poremećaji probavnog sustava	često	proljevo, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	osip, angioedem ²
	vrlo rijetko	dermatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$, bol, crvenilo, lokalno oticanje na mjestu injekcije (≤ 50 mm)
	često	vrućica $> 39,5^{\circ}\text{C}$, reakcije na mjestu injekcije, uključujući otvrdnuće, lokalno oticanje na mjestu injekcije (> 50 mm) ¹
	manje često	difuzno oticanje ekstremiteta na kojem je primijenjena injekcija, koje ponekad zahvaća i susjedni zglob ¹ , umor
	rijetko	oticanje cijelog ekstremiteta na kojem je primijenjena injekcija ^{1,2} , opsežne reakcije oticanja ² , nakupina na mjestu primjene injekcije ² , vezikule na mjestu primjene injekcije ²

¹ Djeca primarno cijepljena acelularnim cjepivom protiv pertusisa sklonija su razvoju otekline nakon doze docjepljivanja nego djeca primarno cijepljena cjelostaničnim cjepivom. Ove reakcije povlače se u prosjeku za 4 dana.

² Nuspojave iz spontanijh prijava.

- Iskustva istodobne primjene s drugim cjepivima:

Analiza postmarketinških stopa prijavljivanja upućuje na potencijalni povećani rizik od konvulzija (s vrućicom ili bez nje) i HHE kada se uspoređuju skupine koje su prijavile primjenu cjepiva Infanrix hexa sa cjepivom Prevenar 13 u odnosu na skupine koje su prijavile primjenu samo cjepiva Infanrix hexa.

U kliničkim ispitivanjima u kojima su neki cijepljenici primili Infanrix hexa istodobno s cjepivom Prevenar (PCV7) u svrhu docjepljivanja (4. doza) jednim i drugim cjepivom, vrućica od $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ prijavljena je u 43,4% dojenčadi koja je primila Prevenar i Infanrix hexa istodobno, u usporedbi s 30,5% dojenčadi koja je primila samo šesterovalentno cjepivo. Vrućica $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ zabilježena je u 2,6% dojenčadi koja je primila Infanrix hexa istodobno s cjepivom Prevenar te u 1,5% dojenčadi koja je primila samo Infanrix hexa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Incidencija i težina vrućice nakon istodobne primjene tih dvaju cjepiva u okviru primarnog cijepljenja bila je niža od incidencije zabilježene nakon docjepljivanja.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju slične incidencije vrućice kada se Infanrix hexa primjenjuje istodobno s drugim pneumokoknim sahardinim konjugiranim cjepivom.

U kliničkom ispitivanju u kojem su neki od cijepljenika primili dozu docjepljivanja cjepivom Infanrix hexa istodobno s cjepivom protiv protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele (MMRV), vrućica $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ prijavljena je u 76,6% djece koja su istodobno primila cjepivo MMRV i cjepivo Infanrix hexa, u usporedbi s 48% djece koja su primila samo cjepivo Infanrix hexa i 74,7% djece koja su primila samo cjepivo MMRV. Vrućica viša od $39,5^{\circ}\text{C}$ prijavljena je u 18% djece koja su primila Infanrix hexa zajedno s cjepivom MMRV, u usporedbi s 3,3% djece koja su primila samo cjepivo Infanrix hexa i 19,3% djece koja su primila samo cjepivo MMRV (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

- Sigurnost u nedonoščadi:

Cjepivo Infanrix hexa primijenjeno je u više od 1000 nedonoščadi (rođene nakon razdoblja gestacije od 24 do 36 tjedana) u ispitivanjima primarnog cijepljenja te u više od 200 nedonoščadi kao doza docjepljivanja u drugoj godini života. U usporednim su kliničkim ispitivanjima i u nedonoščadi i u terminski rođene dojenčadi primijećene slične stope simptoma (vidjeti dio 4.4 za informacije o apneji).

- Sigurnost u dojenčadi i male djece čije su majke cijepljene cjepivom dTpa tijekom trudnoće:

U dvama je kliničkim ispitivanjima Infanrix hexa primijenjen u više od 500 ispitanika čije su majke u trećem tromjesečju trudnoće primile cjepivo dTpa (n=341) ili placebo (n=346) (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil cjepiva Infanrix hexa bio je sličan neovisno o izlaganju/neizlaganju cjepivu dTpa tijekom trudnoće.

- Iskustvo s cjepivom protiv hepatitisa B:

U izuzetno rijetkim slučajevima zabilježeni su alergijske reakcije koje oponašaju serumsku bolest, paraliza, neuropatija, neuritis, hipotenzija, vaskulitis, lichen planus, multififormni eritem, artritis, mišićna slabost, sindrom Guillain-Barré, encefalopatija, encefalitis i meningitis. Nije utvrđena uzročna povezanost s cjepivom.

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

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinirana bakterijska i virusna cjepiva, ATK oznaka: J07CA09

Imunogenost

Imunogenost cjepiva Infanrix hexa ocjenjivala se u kliničkim ispitivanjima u djece od navršених 6 tjedana života. Cjepivo se ocjenjivalo u 2-doznim i 3-doznim rasporedima primarnog cijepljenja, uključujući cijepljenje prema Proširenom programu imunizacije, te kao doza docjepljivanja. Rezultati tih kliničkih ispitivanja sažeto su prikazani u tablicama u nastavku.

Nakon 3-doznog primarnog cijepljenja, najmanje 95,7% dojenčadi razvilo je seroprotektivne ili seropozitivne razine antitijela protiv svakoga od antigena sadržanih u cjepivu. Nakon docjepljivanja (nakon 4. doze), najmanje 98,4% djece razvilo je seroprotektivne ili seropozitivne razine antitijela protiv svakoga od antigena sadržanih u cjepivu.

Postotak ispitanika s titrima antitijela koji ukazuju na seroprotekciju/seropozitivnost jedan mjesec nakon 3-doznog primarnog cijepljenja i docjepljivanja cjepivom Infanrix hexa

Antitijelo (granična vrijednost)	Nakon 3. doze				Nakon 4. doze (docjepljivanje tijekom druge godine života nakon 3-doznog primarnog ciklusa)
	2.-3.-4. mjesec N= 196 (2 ispitivanja)	2.-4.-6. mjesec N= 1693 (6 ispitivanja)	3.-4.-5. mjesec N= 1055 (6 ispitivanja)	6.-10.-14. tjedan N= 265 (1 ispitivanje)	N=2009 (12 ispitivanja)
	%	%	%	%	%
Anti-difterija (0,1 IU/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tetanus (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-polio tip 1 (razrjeđenje 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-polio tip 2 (razrjeđenje 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-polio tip 3 (razrjeđenje 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = broj ispitanika

* u podskupini dojenčadi koja nisu primila cjepivo protiv hepatitisa B odmah po rođenju, 77,7% ispitanika imalo je titre anti-HBs antitijela ≥ 10 mIU/ ml

** nakon docjepljivanja, 98,4% ispitanika imalo je koncentraciju anti-PRP antitijela ≥ 1 µg/ml, koja ukazuje na dugoročnu zaštitu

† granična vrijednost prihvaćena kao pokazatelj zaštite

Nakon 2-doznog primarnog cijepljenja, najmanje 84,3% dojenčadi razvilo je seroprotektivne ili seropozitivne razine antitijela protiv svakoga od antigena sadržanih u cjepivu. Nakon završetka cijepljenja prema rasporedu 2-doznog primarnog cijepljenja i docjepljivanja cjepivom Infanrix hexa, najmanje 97,9% ispitanika razvilo je seroprotektivne ili seropozitivne razine antitijela protiv svakoga od antigena sadržanih u cjepivu.

Prema različitim ispitivanjima, imunološki odgovor na antigen PRP-a sadržan u cjepivu Infanrix hexa nakon 2 doze primijenjene u 2. i 4. mjesecu života varirat će ako se istodobno primijeni i cjepivo konjugirano na toksoid tetanusa. Infanrix hexa će izazvati imunološki odgovor protiv PRP-a (granična vrijednost $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$) u najmanje 84% dojenčadi. Taj se postotak penje na 88% u slučaju istodobne primjene pneumokonog cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa kao nosač te na 98% kada se Infanrix hexa primijeni istodobno s meningokoknim cjepivom konjugiranim na TT (vidjeti dio 4.5).

Postotak ispitanika s titrima antitijela koji ukazuju na seroprotekciju/seropozitivnost jedan mjesec nakon 2-doznog primarnog cijepljenja i docjepljivanja cjepivom Infanrix hexa

Antitijelo (granična vrijednost)	Nakon 2. doze		Nakon 3. doze	
	2.-4.-12. mjesec života N=223 (1 ispitivanje)	3.-5.-11. mjesec života N=530 (4 ispitivanja)	2.-4.-12. mjesec života N=196 (1 ispitivanje)	3.-5.-11. mjesec života N=532 (3 ispitivanja)
	%	%	%	%
Anti-difterija (0,1 IU/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tetanus (0,1 IU/ml) †	100	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio tip 1 (razrjeđenje 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio tip 2 (razrjeđenje 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio tip 3 (razrjeđenje 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 $\mu\text{g/ml}$) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = broj ispitanika

† granična vrijednost prihvaćena kao pokazatelj zaštite

* nakon docjepljivanja, 94,4% ispitanika cijepljenih prema rasporedu primjene u 2.-4.-12. mjesecu života te 97,0% ispitanika cijepljenih prema rasporedu primjene u 3.-5.-11. mjesecu života imalo je koncentraciju anti-PRP antitijela $\geq 1 \mu\text{g/ml}$, koja ukazuje na dugoročnu zaštitu

Serološki korelati zaštite ustanovljeni su za difteriju, tetanus, poliomijelitis, hepatitis B i Hib. Ne postoji serološki korelat zaštite za pertusis. Međutim, s obzirom na to da je imunološki odgovor na antigene pertusisa nakon primjene cjepiva Infanrix hexa ekvivalentan onom cjepiva Infanrix (DTPa), očekuje se da će i zaštitni učinak dvaju cjepiva biti ekvivalentan.

Djelotvornost u zaštiti protiv pertusisa

Klinička zaštita komponente pertusis cjepiva Infanrix (DTPa) protiv tipičnog pertusisa prema definiciji SZO (≥ 21 dan paroksizmalnog kašlja) pokazana je nakon 3-doznog primarnog cijepljenja u ispitivanjima navedenima u sljedećoj tablici:

Ispitivanje	Država	Raspored	Djelotvornost cjepiva	Napomene
ispitivanje kontakta u domaćinstvu (prospektivno slijepo ispitivanje)	Njemačka	3.,4.,5. mjesec	88,7%	Na temelju podataka prikupljenih od sekundarnih kontakata u domaćinstvima u kojima je bio registriran slučaj s tipičnom kliničkom slikom pertusisa.
ispitivanje djelotvornosti (sponzor: Nacionalni institut za zdravlje)	Italija	2.,4.,6. mjesec	84%	Tijekom praćenja te iste kohorte potvrđena je djelotvornost do 60 mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja bez primjene doze docjepljivanja za pertusis.

Trajanje imunološkog odgovora

Trajanje imunološkog odgovora nakon 3-doznog primarnog cijepljenja (u 2.-3.-4., 3.-4.-5. ili 2.-4.-6. mjesecu života) i docjepljivanja (u drugoj godini života) cjepivom Infanrix hexa ocjenjivalo se u djece u dobi od 4-8 godina. Zaštitna imunost protiv triju tipova poliovirusa te PRP-a primijećena je u najmanje 91,0% djece, a protiv difterije i tetanusa u najmanje 64,7% djece. Najmanje 25,4% (anti-PT), 97,5% (anti-FHA) odnosno 87,0% (anti-PRN) djece bilo je seropozitivno na komponente pertusisa.

Postotak ispitanika s titrima antitijela koji ukazuju na seroprotekciju/seropozitivnost nakon primarnog cijepljenja i docjepljivanja cjepivom Infanrix hexa

Antitijelo (granična vrijednost)	Djeca u dobi od 4-5 godina		Djeca u dobi od 7-8 godina	
	N	%	N	%
Anti-difterija (0,1 IU/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tetanus (0,1 IU/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 EL.U/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mIU/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-Polio tip 1 (razrjeđenje 1/8)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio tip 2 (razrjeđenje 1/8)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio tip 3 (razrjeđenje 1/8)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = broj ispitanika

*Uzorci u kojima su testom ELISA utvrđene koncentracije antitijela protiv difterije < 0,1 IU/ml ponovno su se ispitali testom neutralizacije na Vero stanicama (granična vrijednost za seroprotekciju ≥ 0,016 IU/ml): 96,5% ispitanika postiglo je seroprotekciju

§ Broj ispitanika iz dvaju kliničkih ispitivanja

Seroprotektivne koncentracije antitijela (≥ 10 mIU/ml) protiv hepatitisa B nakon 3-doznog primarnog cijepljenja i docjepljivanja cjepivom Infanrix hexa održale su se u $\geq 85\%$ ispitanika u dobi od 4-5 godina, u $\geq 72\%$ ispitanika u dobi od 7-8 godina, u $\geq 60\%$ ispitanika u dobi od 12-13 godina i u 53,7% ispitanika u dobi od 14-15 godina. Nadalje, nakon 2-doznog primarnog cijepljenja i docjepljivanja, seroprotektivne koncentracije antitijela protiv hepatitisa B održale su se u $\geq 48\%$ ispitanika u dobi od 11-12 godina.

Imunološka memorija protiv hepatitisa B potvrđena je u djece u dobi od 4-15 godina. Ta su djeca primila Infanrix hexa za primarno cijepljenje i docjepljivanje u ranom djetinjstvu, a primjena dodatne doze monovalentnog cjepiva protiv virusa hepatitisa B inducirala je zaštitnu imunost u najmanje 93% promatranih ispitanika.

Imunogenost u dojenčadi i male djece čije su majke cijepljene cjepivom dTpa tijekom trudnoće

Imunogenost cjepiva Infanrix hexa u dojenčadi i male djece čije su zdrave majke cijepljene cjepivom dTpa između 27. i 36. tjedna trudnoće ocjenjivala se u dvama kliničkim ispitivanjima. Infanrix hexa primijenjen je istodobno s 13-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom dojenčadi u 2., 4. i 6. mjesecu ili 2., 3. i 4. mjesecu života prema 3-doznom rasporedu primarnog cijepljenja (n=241), odnosno u 3. i 5. mjesecu ili 2. i 4. mjesecu života prema 2-doznom rasporedu primarnog cijepljenja (n=27) te kao doza docjepljivanja istoj dojenčadi/maloj djeci u dobi od 11 do 18 mjeseci (n=229).

Imunološki podaci nakon primarnog cijepljenja i docjepljivanja nisu ukazali na klinički značajnu interferenciju majčina cijepljenja cjepivom dTpa s odgovorima dojenčadi i male djece na antigene difterije, tetanusa, hepatitisa B, inaktiviranog poliovirusa, bakterije *Haemophilus influenzae* tip b niti pneumokoka.

U dojenčadi i male djece čije su majke cijepljene cjepivom dTpa tijekom trudnoće opažene su niže koncentracije antitijela protiv antigena pertusisa nakon primarnog cijepljenja (PT, FHA i PRN) i docjepljivanja (PT, FHA). Multiplikatori povećanja koncentracija antitijela protiv pertusisa od vremenske točke prije docjepljivanja do 1 mjesec nakon docjepljivanja kretali su se u istom rasponu kod dojenčadi i male djece čije su majke tijekom trudnoće primile cjepivo dTpa i onih čije su majke primile placebo, što dokazuje učinkovitu aktivaciju imunostnog sustava primarnim cijepljenjem. Zbog nedostatka korelata zaštite za pertusis, klinički značaj ovih opažanja tek treba potpuno rasvijetliti. Međutim, trenutni epidemiološki podaci o obolijevanju od pertusisa nakon uvođenja cijepljenja majki cjepivom dTpa ne upućuju na to da bi ta imunološka interferencija imala ikakav klinički značaj.

Imunogenost u nedonoščadi

Imunogenost cjepiva Infanrix hexa ocjenjivala se u 3 ispitivanja koja su uključivala približno 300 nedonoščadi (rođene nakon razdoblja gestacije od 24 do 36 tjedana) nakon ciklusa 3-doznog primarnog cijepljenja u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci. Imunogenost doze docjepljivanja primijenjene između 18. i 24. mjeseca života ocjenjivala se u približno 200 nedonoščadi.

Mjesec dana nakon primarnog cijepljenja najmanje 98,7% ispitanika razvilo je seroprotekciju protiv difterije, tetanusa i poliovirusa tipa 1 i 2, a najmanje 90,9% imalo je seroprotektivne razine antitijela protiv antigena hepatitisa B, PRP-a i poliovirusa tipa 3. Svi su ispitanici bili seropozitivni na antitijela protiv FHA i PRN-a, dok je njih 94,9% bilo seropozitivno na anti-PT antitijela.

Mjesec dana nakon doze docjepljivanja najmanje 98,4% ispitanika imalo je seroprotektivne ili seropozitivne razine antitijela protiv svakoga od antigena osim PT-a (najmanje 96,8%) i hepatitisa B (najmanje 88,7%). Odgovor na dozu docjepljivanja izražen kao multiplikator povećanja koncentracija antitijela (15 – 235 puta veće koncentracije) ukazuje na to da je nedonoščad bila adekvatno primarno cijepljena protiv svih antigena sadržanih u cjepivu Infanrix hexa.

U ispitivanju praćenja provedenom u 74 djece približno 2,5 – 3 godine nakon doze docjepljivanja, u

85,3% djece i dalje je postojala seroprotekcija protiv hepatitisa B, a najmanje 95,7% njih razvilo je i seroprotekciju protiv tri tipa poliovirusa te PRP-a.

Iskustvo nakon stavljanja cjepiva u promet

Rezultati dugoročnog praćenja u Švedskoj pokazali su da su acelularna cjepiva protiv pertusisa učinkovita u dojenčadi kada se primjenjuju prema rasporedu primarnog cijepljenja u 3. i 5. mjesecu života, s dozom docjepljivanja u dobi od približno 12 mjeseci. Međutim, podaci pokazuju da uz raspored cijepljenja u 3., 5. i 12. mjesecu zaštita protiv pertusisa može početi opadati u dobi od 7-8 godina. Ovo pokazuje da je druga doza docjepljivanja cjepivom protiv pertusisa opravdana u djece u dobi od 5-7 godina koja su prethodno cijepljena upravo prema tom rasporedu.

Učinkovitost Hib komponente cjepiva Infanrix hexa ispitivana je kroz ekstenzivnu postmarketinšku studiju praćenja provedenu u Njemačkoj. Kroz period praćenja od sedam godina, učinkovitost Hib komponente dvaju šesterovalentnih cjepiva, od kojih je jedno bilo Infanrix hexa, iznosila je 89,6% za potpuno provedenu primarnu seriju cijepljenja i 100% za potpuno provedenu primarnu seriju uz dozu docjepljivanja (neovisno o vrsti Hib cjepiva korištenog u primarnoj vakcinaciji).

Rezultati rutinskog nacionalnog praćenja koje se trenutno provodi u Italiji pokazali su da je Infanrix hexa djelotvoran u kontroli Hib-a u dojenčadi kada se cjepivo primijeni prema rasporedu primarnog cijepljenja u 3. i 5. mjesecu života, s dozom docjepljivanja u dobi od približno 11 mjeseci. Tijekom 6-godišnjeg razdoblja, koje je započelo 2006. i tijekom kojega je Infanrix hexa bio glavno cjepivo protiv Hib-a (procijepljenost veća od 95%), invazivni Hib i dalje je bio pod kontrolom, a pasivnim su praćenjem sigurnosti u Italiji potvrđena 4 slučaja Hib-a u djece mlađe od 5 godina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Za cjepiva se ne traži procjena farmakokinetičkih svojstava.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti, specifične toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza i kompatibilnosti sastojaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Hib prašak:

bezzvodna laktoza

DTPa-HBV-IPV suspenzija:

natrijev klorid (NaCl)

medij 199 (kao stabilizator koji sadrži aminokiseline (uključujući fenilalanin), mineralne soli (uključujući natrij i kalij), vitamine (uključujući 4-aminobenzoatnu kiselinu) i druge tvari)

voda za injekcije

Adjuvansi su navedeni u dijelu 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon rekonstitucije: preporučuje se primijeniti odmah. Međutim, dokazana je stabilnost 8 sati nakon rekonstitucije pri temperaturi od 21°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C -8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom 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 Infanrix hexa se mora upotrijebiti ili zbrinuti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernice za zdravstvene radnike samo u slučaju privremenog temperaturnog odstupanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo tip I) koja sadrži 1 dozu, s čepom (butil guma) i 0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (butil guma) i gumenim zatvaračem vrha.

Zatvarač vrha i gumeni čep klipa napunjene štrcaljke i čep bočice izrađeni su od sintetičke gume.

Veličine pakiranja od 1 i 10 s ili bez igala te višestruko pakiranje od 5 pakiranja, svako sadrži 10 bočica i 10 napunjenih štrcaljki, bez igli.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom stajanja u napunjenoj štrcaljki koja sadržava DTPa-HBV-IPV suspenziju mogu se vidjeti bistra tekućina i bijeli talog. To je normalna pojava.

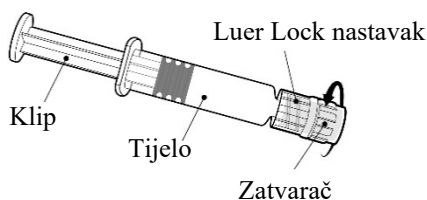
Napunjenu štrcaljku treba dobro protresti kako bi se dobila homogena mutna bijela suspenzija.

Cjepivo se rekonstituira dodavanjem cjelokupnog sadržaja napunjene štrcaljke u bočicu koja sadržava prašak. Prije primjene, mješavinu treba dobro protresti sve dok se prašak potpuno ne otopi.

Rekonstituirano cjepivo izgleda kao suspenzija malo zamućenija od same tekuće komponente. To je normalna pojava.

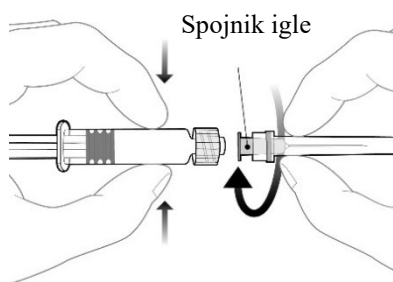
Suspenziju cjepiva treba prije i nakon rekonstitucije vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost stranih čestica i/ili neuobičajen izgled cjepiva. Ako se nešto od toga primijeti, cjepivo se ne smije primijeniti.

Upute za napunjenu štrcaljku



Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.

Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Rekonstituirajte cjepivo kako je opisano iznad.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. listopada 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. kolovoza 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) 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. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgija

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine 20, rue Fleming,
1300 Wavre
Belgija

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
10, Tuas South Avenue 8
Singapore 637421
Singapur

GSK Vaccines GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76,
D-35041 Marburg
Njemačka

GlaxoSmithKline Biologicals Kft
Homoki Nagy István utca 1.
H-2100 Gödöllő
Mađarska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgija

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/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

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

- **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 objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
1 BOČICA I 1 NAPUNJENA ŠTRCALJKA BEZ IGLE
1 BOČICA I 1 NAPUNJENA ŠTRCALJKA S 2 IGLE

1. NAZIV LIJEKA

Infanrix hexa, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Konjugirano cjepivo protiv difterije (D), tetanusa (T), pertusisa (nestanično, komponentno) (Pa), hepatitisa B (rDNA) (HBV), poliomijelitisa (inaktivirano) (IPV) i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) (adsorbirano)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) sadržava:

toksoid difterije ¹	≥30 IU
toksoid tetanusa ¹	≥40 IU
toksoid <i>Bordetella pertussis</i> (toksoid pertusisa ¹ , filamentozni hemaglutinin ¹ , pertaktin ¹)	25, 25, 8 mikrograma
površinski antigen virusa hepatitisa B ²	10 mikrograma
inaktivirani poliovirus tip 1, 2, 3	40, 8, 32 D-antigen jedinica
polisaharid <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b (poliribozilribitolfosfat) ²	10 mikrograma
konjugiran na toksoid tetanusa (proteinski nosač)	otprilike 25 mikrograma

¹adsorbiran na Al (OH)₃ 0,5 miligrama Al³⁺

²adsorbiran na AlPO₄ 0,32 miligrama Al³⁺

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

bezvodna laktoza
natrijev klorid
medij 199 koji sadržava uglavnom aminokiseline, mineralne soli i vitamine
voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bočica: prašak

Napunjena štrcaljka: suspenzija

1 bočica i 1 napunjena štrcaljka

1 doza (0,5 ml)

1 bočica i 1 napunjena štrcaljka + 2 igle

1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

Dobro protresite prije uporabe.

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

EXP: MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom 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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

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

EU/1/00/152/001 - 1 bočica i 1 napunjena štrcaljka bez igle

EU/1/00/152/005 - 1 bočica i 1 napunjena štrcaljka s 2 igle

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje 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
10 BOČICA I 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI BEZ IGALA
10 BOČICA I 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI S 20 IGALA

1. NAZIV LIJEKA

Infanrix hexa, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Konjugirano cjepivo protiv difterije (D), tetanusa (T), pertusisa (nestanično, komponentno) (Pa), hepatitisa B (rDNA) (HBV), poliomijelitisa (inaktivirano) (IPV) i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) (adsorbirano)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) sadržava:

toksoid difterije ¹	≥30 IU
toksoid tetanusa ¹	≥40 IU
toksoid <i>Bordetella pertussis</i> (toksoid pertusisa ¹ , filamentozni hemaglutinin ¹ , pertaktin ¹)	25, 25, 8 mikrograma
površinski antigen virusa hepatitisa B ²	10 mikrograma
inaktivirani poliovirus tip 1, 2, 3	40, 8, 32 D-antigen jedinica
polisaharid <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b (poliribozilribitolfosfat) ²	10 mikrograma
konjugiran na toksoid tetanusa (proteinski nosač)	otprilike 25 mikrograma

¹adsorbiran na Al (OH)₃ 0,5 miligrama Al³⁺

²adsorbiran na AlPO₄ 0,32 miligrama Al³⁺

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

bezvodna laktoza
natrijev klorid
medij 199 koji sadržava uglavnom aminokiseline, mineralne soli i vitamine
voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bočica: prašak

Napunjena štrcaljka: suspenzija

10 bočica i 10 napunjenih štrcaljki

10 x 1 doza (0,5 ml)

10 bočica i 10 napunjenih štrcaljki + 20 igala

10 x 1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

Dobro protresite prije uporabe.

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

EXP: MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom 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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

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

EU/1/00/152/002 - 10 bočica i 10 napunjenih štrcaljki bez igala

EU/1/00/152/006 - 10 bočica i 10 napunjenih štrcaljki s 20 igala

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje 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
PAKIRANJE PO 10 BOČICA I 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI BEZ IGLI ZA VIŠESTRUKO
PAKIRANJE OD 50 (5 X 10) (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Infanrix hexa, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju napunjenoj štrcaljki.
Konjugirano cjepivo protiv difterije (D), tetanusa (T), pertusisa (nestanično, komponentno) (Pa), hepatitisa B (rDNA) (HBV), poliomijelitisa (inaktivirano) (IPV) i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) (adsorbirano)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) sadržava:

toksoid difterije ¹	≥30 IU
toksoid tetanusa ¹	≥40 IU
antigene <i>Bordetella pertussis</i>	
(toksoid pertusisa ¹ , filamentozni hemaglutinin ¹ , pertaktin ¹)	25, 25, 8 mikrograma
površinski antigen virusa hepatitisa B ²	10 mikrograma
inaktivirani poliovirus tip 1, 2, 3	40, 8, 32 D-antigen jedinica
polisaharid <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b (poliribozilribitolfosfat) ²	10 mikrograma
konjugiran na toksoid tetanusa (proteinski nosač)	otprilike 25 mikrograma

¹adsorbiran na Al (OH)₃ 0,5 miligrama Al³⁺

²adsorbiran na AlPO₄ 0,32 miligrama Al³⁺

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

bezvodna laktoza
natrijev klorid
medij 199 koji sadržava uglavnom aminokiseline, mineralne soli i vitamine
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Bočica: prašak

Napunjena štrcaljka: suspenzija

Višekratno pakiranje sadrži 5 pakiranja, svako pakiranje sadrži 10 bočica i 10 napunjenih štrcaljki bez igli

10 bočica i 10 napunjenih štrcaljki

10 x 1 doza (0.5 ml)

Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu.
Dobro protresite prije uporabe.

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**

EXP: MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom 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**

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

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

EU/1/00/152/021 – pakiranje od 50 (5 X 10) bez igli

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VIŠESTRUKO PAKIRANJE OD 50 (5 X 10) (NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU KOJA
SE STAVLJA NA PROZIRNU FOLIJU, S PLAVIM OKVIROM)**

1. NAZIV LIJEKA

Infanrix hexa, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju napunjenoj štrcaljki.
Konjugirano cjepivo protiv difterije (D), tetanusa (T), pertusisa (nestanično, komponentno) (Pa), hepatitisa B (rDNA) (HBV), poliomijelitisa (inaktivirano) (IPV) i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) (adsorbirano)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) sadržava:

toksoid difterije ¹	≥30 IU
toksoid tetanusa ¹	≥40 IU
antigene <i>Bordetella pertussis</i> (toksoid pertusisa ¹ , filamentozni hemaglutinin ¹ , pertaktin ¹)	25, 25, 8 mikrograma
površinski antigen virusa hepatitisa B ²	10 mikrograma
inaktivirani poliovirus tip 1, 2, 3	40, 8, 32 D-antigen jedinica
polisaharid <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b (poliribozilribitolfosfat) ²	10 mikrograma
konjugiran na toksoid tetanusa (proteinski nosač)	otprilike 25 mikrograma

¹adsorbiran na Al (OH)₃ 0,5 miligrama Al³⁺

²adsorbiran na AlPO₄ 0,32 miligrama Al³⁺

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

bezvodna laktoza
natrijev klorid
medij 199 koji sadržava uglavnom aminokiseline, mineralne soli i vitamine
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Bočica: prašak

Napunjena štrcaljka: suspenzija

Višekratno pakiranje sadrži 5 pakiranja, svako pakiranje sadrži 10 bočica i 10 napunjenih štrcaljki bez igli

50 x 1 doza (0.5 ml)

Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

Dobro protresite prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA TREBA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP: MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom 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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

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

EU/1/00/152/021 – pakiranje od 50 (5 X 10) bez igli

13. BROJ SERIJE

Lot:

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
BOČICA S HIB PRAŠKOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Hib za Infanrix hexa
Prašak za suspenziju za injekciju
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA S DTPA HBV IPV SUSPENZIJOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

DTPa HBV IPV za Infanrix hexa
Suspenzija za suspenziju za injekciju
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Infanrix hexa, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Konjugirano cjepivo protiv difterije (D), tetanusa (T), pertusisa (nestanično, komponentno) (Pa), hepatitisa B (rDNA) (HBV), poliomijelitisa (inaktivirano) (IPV) i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), (adsorbirano)

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako kod djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Infanrix hexa i za što se koristi

Infanrix hexa je cjepivo koje se primjenjuje kod djece u svrhu sprečavanja šest bolesti:

- **Difterija:** ozbiljna bakterijska infekcija koja uglavnom zahvaća dišne puteve i ponekad kožu te uzrokuje ozbiljne poteškoće s disanjem, a ponekad i gušenje. Bakterija također oslobađa otrov. To može uzrokovati oštećenje živaca, probleme sa srcem, čak i smrt.
- **Tetanus:** bakterija uzročnik tetanusa, koja se uobičajeno nalazi u zemlji, prašini, konjskom izmetu i krhotinama drva, ulazi u organizam kroz porezotine, ogrebotine ili rane na koži i oslobađa otrov. To može izazvati ukočenost mišića, bolne mišićne grčeve, napadaje pa čak i smrt.
- **Hripavac (pertusis):** hripavac je vrlo zarazna bakterijska infekcija koja zahvaća dišne puteve i uzrokuje dugotrajan kašalj, često popraćen zvukom hripanja. Također može dovesti do upale uha, upale u prsnoj koži (bronhitis), upale pluća (pneumonija), napadaja, oštećenja mozga pa čak i smrti.
- **Hepatitis B:** uzrokuje ga virus hepatitisa B, koji napada jetru. Virus može izazvati cjeloživotnu infekciju i dovesti do ciroze i raka jetre.
- **Poliomijelitis:** polio je virusna infekcija koja ponekad uzrokuje ozljedu i trajno oštećenje živaca, što može izazvati nepokretnost (paralizu) mišića, uključujući mišiće potrebne za disanje i hodanje. Može dovesti do trajnog oštećenja pa čak i smrti.
- ***Haemophilus influenzae* tip b (Hib):** bakterijska infekcija. Može uzrokovati meningitis (upalu mozga), što može dovesti do mentalne usporenosti (retardacije), cerebralne paralize, gluhoće, epilepsije ili djelomične sljepoće. Također može izazvati otečenost grla, što može uzrokovati smrt gušenjem. Može i inficirati krv, srce, pluća, kosti, zglobove te tkiva očiju i usne šupljine.

Kako Infanrix hexa djeluje

- Infanrix hexa pomaže organizmu Vašeg djeteta da stvori svoju vlastitu zaštitu (antitijela). To će zaštititi Vaše dijete protiv ovih bolesti.
- Kao i sva cjepiva, Infanrix hexa možda neće u potpunosti zaštititi svu cijepljenu djecu.
- Cjepivo ne može uzrokovati da Vaše dijete oboli od bolesti od kojih ono štiti.

2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Infanrix hexa

Cjepivo Infanrix hexa se ne smije primijeniti:

- ako je Vaše dijete alergično na:
 - Infanrix hexa ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.)
 - formaldehid
 - neomicin ili polimiksin (antibiotici).Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati svrbež, osip, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika.
- ako je Vaše dijete prethodno već imalo alergijsku reakciju na bilo koje cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, hepatitisa B, poliomijelitisa ili *Haemophilus influenzae* tipa b.
- ako je Vaše dijete imalo problema sa živčanim sustavom unutar 7 dana nakon prethodnog cijepljenja cjepivom protiv pertusisa (hripavca).
- ako Vaše dijete ima tešku infekciju popraćenu visokom temperaturom (iznad 38°C).
Lakša infekcija, kao što je prehlada, ne bi trebala biti problem, ali potrebno je posavjetovati se s liječnikom prije primjene.

Cjepivo Infanrix hexa se ne treba dati ako se bilo što od navedenog odnosi na Vaše dijete. Ako niste sigurni razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego Vaše dijete primi Infanrix hexa.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego Vaše dijete primi Infanrix hexa:

- ako je nakon prethodnih cijepljenja cjepivom Infanrix hexa ili drugim cjepivom protiv pertusisa (hripavca) Vaše dijete imalo probleme, osobito:
 - ako je imalo vrućicu (iznad 40°C) unutar 48 sati nakon cijepljenja
 - ako je palo u nesvijest ili stanje šoka unutar 48 sati nakon cijepljenja
 - ako je neprekidno plakalo 3 sata ili dulje unutar 48 sati nakon cijepljenja
 - ako je imalo napadaje sa ili bez vrućice unutar 3 dana nakon cijepljenja
- ako Vaše dijete pati od nedijagnosticirane ili progresivne bolesti mozga ili nekontrolirane epilepsije. Cjepivo se može dati nakon postizanja kontrole bolesti.
- ako Vaše dijete ima problema s krvarenjem ili lako dobiva modrice.
- ako je Vaše dijete sklono napadajima dok ima vrućicu, ili ako postoji takva obiteljska anamneza.
- ako Vaše dijete prestane reagirati na podražaje ili je dobilo napadaje nakon cijepljenja, odmah kontaktirajte svog liječnika. Također pogledajte dio 4. Moguće nuspojave.
- ako je Vaše dijete rođeno znatno prije termina (u 28. tjednu gestacije ili ranije) mogu se pojaviti stanke između dva udaha, dulje od normalnih, tijekom 2-3 dana nakon cijepljenja. Toj djeci može biti potreban nadzor tijekom 48-72 sata nakon primjene prve dvije ili tri doze cjepiva Infanrix hexa.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vaše dijete (ili ako niste sigurni) razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što Vaše dijete primi Infanrix hexa.

Drugi lijekovi i Infanrix hexa

Liječnik će možda zatražiti da date djetetu lijek za snižavanje vrućice (kao što je paracetamol) prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Infanrix hexa. To može pomoći u smanjenju nekih nuspojava cjepiva Infanrix hexa (reakcije uslijed vrućice).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koji drugi lijek ili je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Infanrix hexa sadrži neomicin, polimiksin, 4-aminobenzoatnu kiselinu, fenilalanin, natrij i kalij
Ovo cjepivo sadrži neomicin i polimiksin (antibiotici). Obavijestite liječnika ako je Vaše dijete imalo alergijsku reakciju na ove sastojke.

Infanrix hexa sadrži 4-aminobenzoatnu kiselinu. Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene) i, iznimno, bronhospazam.

Ovo cjepivo sadrži 0,0298 mikrograma fenilalanina u jednoj dozi. 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.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako primjenjivati Infanrix hexa

Koliko se primjenjuje

- Vaše dijete primit će ukupno dvije injekcije u razmaku od najmanje dva mjeseca ili tri injekcije u razmaku od najmanje jednog mjeseca između svake injekcije.
- Liječnik ili medicinska sestra će Vas obavijestiti kada ponovno trebate doći na sljedeću injekciju.
- Liječnik će Vas obavijestiti jesu li potrebne dodatne injekcije (dodatna doza).

Kako se cjepivo primjenjuje

- Infanrix hexa se daje kao injekcija u mišić.
- Cjepivo se nikada ne smije primijeniti u krvnu žilu ili u kožu.

Ako Vaše dijete propusti dozu

- Ako Vaše dijete propusti dogovoreni raspored cijepljenja, važno je dogovoriti sljedeći posjet.
- **Pobrinite se da Vaše dijete primi sve predviđene doze cjepiva. U protivnom, Vaše dijete možda neće biti u potpunosti zaštićeno od bolesti.**

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Sljedeće nuspojave se mogu pojaviti nakon primjene ovog cjepiva:

Alergijske reakcije

Ako Vaše dijete razvije alergijsku reakciju, odmah posjetite liječnika. Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati:

- osip sa svrbežom ili pojavom mjehurića
- oticanje očiju i lica
- otežano disanje ili gutanje
- nagli pad krvnog tlaka ili gubitak svijesti.

Ovakve reakcije će obično nastupiti vrlo brzo nakon davanja injekcije. Javite se liječniku čim prije ako nastupe nakon napuštanja liječničke ordinacije.

Odmah posjetite liječnika ako Vaše dijete razvije neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- kolaps
- razdoblja bez svijesti ili pomanjkanja prisebnosti

- napadaji – praćeni vrućicom ili bez nje

Ove nuspojave su zabilježene vrlo rijetko nakon primjene cjepiva Infanrix hexa kao i drugih cjepiva protiv hripavca. One se obično pojavljuju 2-3 dana nakon cijepljenja.

Ostale zabilježene nuspojave su:

Vrlo često (mogu se javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva): pospanost, gubitak teka, visoka temperatura 38°C ili više, oticanje, bol, crvenilo na mjestu davanja injekcije, neuobičajeni plač, razdražljivost ili nemir.

Često (mogu se javiti kod do 1 na 10 doza cjepiva): proljev, povraćanje, visoka temperatura iznad 39,5°C, oteklina na mjestu uboda veća od 5 cm, tvrdi čvor na mjestu davanja injekcije, nervoza.

Manje često (mogu se javiti kod do 1 na 100 doza cjepiva): infekcija gornjeg dišnog sustava, umor, kašalj, oteklina ekstremiteta na kojem je primijenjeno cjepivo.

Rijetko (mogu se javiti kod do 1 na 1000 doza cjepiva): bronhitis, osip, otečene žlijezde na vratu, u pazuhu ili u preponama (limfadenopatija), krvarenje i pojava modrica češće nego što je normalno (trombocitopenija), tijekom 2-3 dana nakon cijepljenja, mogu se kod djece rođene znatno prije termina (tijekom ili prije 28. tjedna gestacije) pojaviti pauze između dva udaha duže od normalnih, privremeni prekid disanja (apneja), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla koje može uzrokovati poteškoće u gutanju i disanju (angioedem), oticanje cijelog ekstremiteta na kojem je primijenjeno cjepivo, mjehurići.

Vrlo rijetko (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 doza cjepiva): svrbež (dermatitis).

Iskustvo s cjepivom protiv hepatitisa B

U iznimno rijetkim slučajevima su kod primjene cjepiva protiv hepatitisa B prijavljene sljedeće nuspojave: paraliza, utrnulost ili slabost ruku i nogu (neuropatija), upala nekih živaca, koja može biti praćena trncima i bockanjem ili gubitkom osjeta ili normalnih pokreta (Guillain-Barréov sindrom), oticanje ili infekcija mozga (encefalopatija, encefalitis), infekcija oko mozga (meningitis).

Uzročna povezanost s cjepivom nije utvrđena.

Nakon primjene cjepiva protiv hepatitisa B prijavljena je povećana sklonost krvarenju ili nastanku modrica (trombocitopenija).

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Infanrix hexa

- Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati. Zamrzavanjem se cjepivo uništava.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Infanrix hexa sadrži

Djelatne tvari su:

Toksoid difterije ¹	ne manje od 30 internacionalnih jedinica (IU)
Toksoid tetanusa ¹	ne manje od 40 internacionalnih jedinica (IU)
Antigeni bakterije <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid pertusisa ¹	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin ¹	25 mikrograma
Pertaktin ¹	8 mikrograma
Površinski antigen virusa hepatitisa B ^{2,3}	10 mikrograma
Poliovirus (inaktivirani)	
tip 1 (soj Mahoney) ⁴	40 D-antigen jedinica
tip 2 (soj MEF-1) ⁴	8 D-antigen jedinica
tip 3 (soj Saukett) ⁴	32 D-antigen jedinice
Polisaharid bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (poliribozilribitolfosfat) ³ , konjugiran na toksoid tetanusa (proteinski nosač)	10 mikrograma otprilike 25 mikrograma

¹adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratirani (Al(OH)₃) 0,5 miligrama Al³⁺

²proizveden na stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNA

³adsorbiran na aluminijev fosfat (AlPO₄) 0,32 miligrama Al³⁺

⁴umnoženi na VERO stanicama

Drugi sastojci su:

Hib prašak: laktoza, bezvodna

DTPa-HBV-IPV suspenzija: natrijev klorid (NaCl), medij 199 (koji sadrži aminokiseline (uključujući fenilalanin), mineralne soli (uključujući natrij i kalij), vitamine (uključujući 4-aminobenzoatnu kiselinu) i druge tvari) i voda za injekcije

Kako Infanrix hexa izgleda i sadržaj pakiranja

- Komponenta za difteriju, tetanus, acelularni pertusis, hepatitis B, inaktivirani poliomijelitis (DTPa-HBV-IPV) je bijela, blago mliječna tekućina u napunjenoj štrcaljki (0,5 ml).
- Hib komponenta je bijeli prašak u staklenoj bočici.
- Obje komponente se moraju pomiješati prije nego li Vaše dijete primi cjepivo. Mješavina je bijela tekućina, blago mliječnog izgleda.
- Infanrix hexa dostupan je u pakiranjima od 1 doze u bočici + napunjena štrcaljka sa po 1 i 10 doza s ili bez igli te u višestrukom pakiranju od 5 pakiranja, svako sadrži 10 bočica (sa po jednom dozom) i 10 napunjenih štrcaljki (sa po jednom dozom), bez igli.
- Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgija

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa - Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

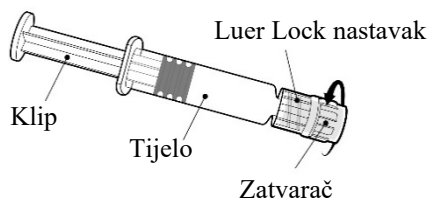
Tijekom stajanja u napunjenoj štrcaljki koja sadržava DTPa-HBV-IPV suspenziju mogu se vidjeti bistra tekućina i bijeli talog. To je normalna pojava.

Napunjenu štrcaljku treba dobro protresti kako bi se dobila homogena mutna bijela suspenzija.

Cjepivo se rekonstituira dodavanjem cjelokupnog sadržaja napunjene štrcaljke u bočicu koja sadržava prašak. Prije primjene, mješavinu treba dobro protresti sve dok se prašak potpuno ne otopi.

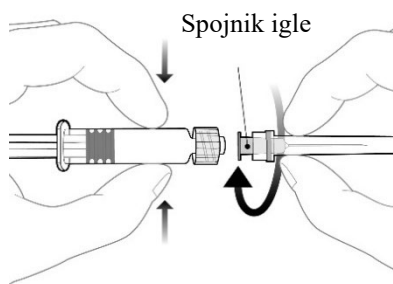
Rekonstituirano cjepivo izgleda kao suspenzija malo zamućenija od same tekuće komponente. To je normalna pojava.

Suspenziju cjepiva treba prije i nakon rekonstitucije vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost stranih čestica i/ili neuobičajen izgled cjepiva. Ako se nešto od toga primijeti, cjepivo se ne smije primijeniti.

Upute za napunjenu štrcaljku

Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.

Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Rekonstituirajte cjepivo kako je opisano iznad.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

Zbrinjavanje

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