

НД РБ

8868 - 2019

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
от « 10 » 08. 2021 № 976

---

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕКСАКСИМ®/НЕХАХИМ®;

суспензия для внутримышечного введения по 0,5 мл.

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (ацеллюлярный компонент), гепатита В рекомбинантная, полиомиелита инактивированная и заболеваний, вызванных *Haemophilus influenzae* типа b конъюгированная, адсорбированная.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна доза вакцины<sup>1</sup> (0,5 мл) содержит:

### Действующие вещества:

Дифтерийный анатоксин	≥ 20 МЕ <sup>2</sup>
Столбнячный анатоксин	≥ 40 МЕ <sup>2,3</sup>
Антигены <i>Bordetella pertussis</i> :	
коклюшный анатоксин	25 мкг
филаментный гемагглютинин	25 мкг
Инактивированные вирусы полиомиелита <sup>4</sup> :	
типа 1 (штамм Mahoney)	40D-единиц <sup>5</sup>
типа 2 (штамм MEF-1)	8D-единиц <sup>5</sup>
типа 3 (штамм Saukett)	32D-единиц <sup>5</sup>
Вирус гепатита В поверхностный антиген <sup>6</sup>	10 мкг
Полисахарид <i>Haemophilus influenzae</i> тип b (полирибозилрибитол фосфат), конъюгированный со столбнячным протеином	12 мкг 22-36 мкг

<sup>1</sup> Адсорбированная на гидроксиде алюминия гидратированном (что соответствует 0,6 мг Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> Международные единицы, нижняя граница доверительного интервала (p=0,95)

<sup>3</sup> Или эквивалентная активность, определенная с помощью оценки иммуногенности

<sup>4</sup> Получено с использованием клеток Vero

<sup>5</sup> Или эквивалентное количество антигена, определенное соответствующим иммунохимическим методом

<sup>6</sup> Получено с использованием клеток дрожжей *Hansenula polymorpha* по технологии рекомбинантной ДНК.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Фенилаланин 85 мкг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения (внутримышечно).

Беловатая мутная суспензия.

#### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

##### **4.1 Показания к применению**

Для первичной вакцинации и ревакцинации детей в возрасте от 6-ти недель против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инвазивных инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* тип *b* (Hib).

Вакцину следует использовать согласно официальным рекомендациям.

---

##### **4.2 Режим дозирования и способ применения**

###### Режим дозирования

###### Дети

###### *Первичная вакцинация*

Первичная вакцинация состоит из введения 2-х доз вакцины по 0,5 мл (с интервалом между введениями доз не менее 8 недель) или 3-х доз вакцины по 0,5 мл (с интервалом между введениями доз не менее 4 недель) в соответствии с официальными рекомендациями.

Все схемы вакцинации, включая график Расширенной программы иммунизации ВОЗ в возрасте 6, 10 и 14 недель, могут использоваться независимо от того, вводилась ли вакцина против гепатита В при рождении или нет.

Если при рождении была введена вакцина для профилактики гепатита В:

- вакцину Гексаксим<sup>®</sup> можно применять для введения следующих доз против гепатита В, начиная с 6-ти недельного возраста. Если до этого возраста необходимо введение второй дозы вакцины против гепатита В, следует использовать моновалентную вакцину против гепатита В.
- Гексаксим<sup>®</sup> может использоваться для смешанной схемы иммунизации шестивалентной/пятивалентной/шестивалентной комбинированными вакцинами в соответствии с официальными рекомендациями.

###### *Бустерная вакцинация (ревакцинация)*

После курса первичной вакцинации с использованием 2-х доз препарата Гексаксим<sup>®</sup> должна быть введена бустерная доза.

После курса первичной вакцинации с использованием 3-х доз препарата Гексаксим<sup>®</sup> должна быть введена бустерная доза.

Бустерные дозы должны быть введены не ранее чем через 6 месяцев после последней дозы курса первичной вакцинации согласно официальным рекомендациям. Как минимум, должна быть введена доза вакцины против Hib-инфекции.

Кроме того, при отсутствии вакцинации против гепатита В при рождении, необходимо ввести бустерную дозу вакцины против гепатита В. Вакцина Гексаксим<sup>®</sup> может быть использована в качестве бустера.

После 3-х доз первичной вакцинации препаратом Гексаксим<sup>®</sup>, в случае, когда вакцина против гепатита В была введена при рождении, препарат Гексаксим<sup>®</sup> или пятивалентная вакцина

(DTaP-IPV/Hib) могут быть введены в качестве бустера.

Схема Расширенной программы иммунизации ВОЗ (6, 10, 14 недель):

После прохождения схемы Расширенной программы иммунизации ВОЗ должны назначаться бустерные дозы:

- как минимум бустерная доза вакцины против полиомиелита
- бустерная доза вакцины против гепатита В, если вакцина против гепатита В не вводилась после рождения.
- в качестве бустера может использоваться вакцина Гексаксим®.

---

Другая возрастная группа детей

Безопасность и эффективность вакцины Гексаксим® у детей младше возраста 6 недель не установлена.

Данные о применении вакцины Гексаксим® у детей старше 24 месяцев отсутствуют.

Путь введения

Вакцину вводят внутримышечно, рекомендуемое место введения переднелатеральная поверхность бедра у младенцев и детей до двух лет, и дельтовидная мышца – для детей более старшего возраста (возможно с 15-ти месячного возраста).

**Не вводить в сосудистое русло!**

Инструкции по подготовке вакцины к введению и последующей утилизации отходов приведены в разделе 6.6.

#### 4.3 Противопоказания

- анафилактическая реакция на предыдущее введение вакцины Гексаксим®;
- гиперчувствительность к действующим веществам, к каким-либо вспомогательным веществам (см. разделы 2 и 6.1), к следовым количествам веществ (глутаральдегида, формальдегида, неомицина, стрептомицина и полимиксина В), к любой вакцине против коклюша или на предыдущее введение вакцины Гексаксим®, или вакцины, содержащей такие же компоненты или составляющие;
- энцефалопатия неизвестной этиологии, которая развивалась на протяжении 7 дней после введения любой вакцины, содержащей коклюшный компонент (целноклеточный или ацеллюлярный). При таких условиях вакцинацию против коклюша следует прекратить и курс вакцинации продолжить вакцинами против дифтерии, столбняка, гепатита В, полиомиелита и инвазивных заболеваний, вызванных *Haemophilus influenzae* тип *b*.
- прогрессирующее неврологическое расстройство или неконтролируемая эпилепсия. В этих случаях вакцину против коклюша не следует назначать этим лицам, пока не будет подобрана схема лечения, не стабилизируется состояние и пока польза в явной степени не превысит риск.

Подобно другим вакцинам, введение Гексаксима® лицам с острыми тяжелыми лихорадочными заболеваниями следует отложить.

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Вакцина Гексаксим<sup>®</sup> не обеспечивает защиту против заболеваний, вызванных другими патогенными микроорганизмами, кроме *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, вируса гепатита В, вируса полиомиелита или *Haemophilus influenzae* тип b.

Тем не менее, можно ожидать, что иммунизация будет предупреждать инфицирование вирусом гепатита D (вызванный дельта-агентом), которое не возникает при отсутствии инфекции гепатита В.

Вакцина Гексаксим<sup>®</sup> не обеспечивает защиту против инфекционных гепатитов, вызванных вирусом гепатита А, гепатита С и гепатита Е, или другими известными патогенами печени.

Вследствие длительного инкубационного периода гепатита В, возможно наличие нераспознанного инфицирования вирусом гепатита В во время вакцинации. В таких случаях вакцина может не предупреждать инфицирование вирусом гепатита В.

Вакцина Гексаксим<sup>®</sup> не защищает от инфекционных заболеваний, вызванных другими типами *Haemophilus influenzae*, или от менингитов другой этиологии.

Иммунизацию следует отложить при наличии острого или инфекционного заболевания с умеренным или высоким повышением температуры тела (лихорадкой). Незначительные проявления инфекционного заболевания и/или повышение температуры не являются причиной откладывания вакцинации.

Перед вакцинацией необходимо ознакомиться с анамнезом пациента (особенно с предыдущими вакцинациями и возможными нежелательными реакциями). Введение вакцины Гексаксим<sup>®</sup> должно быть тщательно обосновано для лиц, имевших серьезную или тяжелую реакцию в течение 48 часов после предыдущего введения вакцины, содержащей такие же компоненты.

Перед введением любых биологических лекарственных препаратов лицо, которое несет ответственность за введение вакцины, должно принять все необходимые меры предосторожности для предотвращения аллергической или другой реакции.

Как и при применении любого иммунобиологического препарата, должны быть в наличии все необходимые лекарственные средства для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактической реакции при введении вакцины.

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

- температура  $\geq 40$  °С в течение 48 часов после вакцинации, не связанная с другой причиной;
- коллапс или шокоподобное состояние (гипотонический гипореактивный эпизод) в течение 48 часов после вакцинации;
- продолжительный, неутрачиваемый плач в течение 48 часов после вакцинации, длительностью 3 часа и больше.
- фебрильные или афебрильные судороги, случившиеся в течение 3-х дней после вакцинации.

Возможны некоторые обстоятельства, такие как высокая заболеваемость коклюшем, когда

польза вакцинации превышает риск.

Сведения в анамнезе о фебрильных судорогах, семейный анамнез судорог или синдрома внезапной смерти новорожденного не являются противопоказанием для использования вакцины Гексаксим®. При введении вакцины лицам, имеющим в анамнезе фебрильные судороги, необходимо тщательно наблюдать за их состоянием, поскольку такие нежелательные явления могут возникнуть в течение 2-3 дней после вакцинации.

Если после предыдущего введения вакцины, содержащей столбнячный анатоксин, развился синдром Гийена-Барре или неврит плечевого нерва, решение о применении любой вакцины, содержащей столбнячный анатоксин, должно приниматься на основе оценки «польза-риск», например, завершена или нет первичная вакцинация. Вакцинация обоснована для пациентов, у которых схема первичной вакцинации не завершена (т. е. введено менее 3-х доз).

Иммуногенность препарата может быть снижена у пациентов с иммунодефицитами и при лечении иммуносупрессивными препаратами. В таких случаях рекомендуется отложить проведение вакцинации до завершения такой терапии или заболевания.

Однако, вакцинация лиц с хроническим иммунодефицитом, таких как ВИЧ-инфекция, рекомендована, даже если иммунный ответ может быть снижен.

#### Особые группы вакцинируемых

Данные по иммуногенности были получены при исследовании 105 недоношенных детей. Эти данные подтверждают возможность применения вакцины Гексаксим® у недоношенных детей. Как и ожидалось, у недоношенных детей на некоторые антигены наблюдался более низкий иммунный ответ при непрямом сравнении с доношенными детьми, хотя уровни серопротекции были достигнуты. Не было сбора данных по безопасности у недоношенных детей (родившихся в срок  $\leq 37$  недель беременности) в клинических исследованиях.

Следует учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость респираторного мониторинга в течение 48-72 часов при назначении первичной серии иммунизации очень недоношенным детям (родившимся в срок  $\leq 28$  недель беременности) и особенно тем, у кого в анамнезе имела незрелость дыхательных путей. Благодаря большой пользе вакцинации в данной группе детей, вакцинацию не следует задерживать или откладывать.

Иммунный ответ на вакцину не изучался в контексте генетического полиморфизма.

У лиц с хронической почечной недостаточностью может наблюдаться сниженный иммунный ответ на компонент вакцины против гепатита В, в таком случае следует рассмотреть вопрос о введении дополнительных доз вакцины для профилактики гепатита В, в зависимости от уровня антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-НВsAg).

#### Предостережения при использовании

Не вводить в сосудистое русло, внутривенно или подкожно.

В связи с риском возникновения кровотечения при внутримышечном введении, следует с осторожностью вводить вакцину лицам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови.

Обморок может возникнуть после или даже перед любой процедурой вакцинации как психогенная реакция на укол иглой. Следует предпринять меры для предотвращения падения и

травм, а также для оказания помощи при обмороке.

#### Влияние на клинические лабораторные показатели

Поскольку капсулярный полисахаридный антиген *Haemophilus influenzae* тип *b* (Hib) выделяется с мочой, в течение от 1 до 2 недель после вакцинации может быть положительным тест на присутствие этого антигена в моче. В таких случаях необходимо провести другие тесты для подтверждения Hib-инфекции.

#### Вспомогательные вещества

Гексаксим<sup>®</sup> содержит фенилаланин, калий и натрий.

В каждой дозе 0,5 мл Гексаксим<sup>®</sup> содержится 85 мкг фенилаланина, который может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.

Гексаксим<sup>®</sup> в одной дозе содержит менее 1 ммоль калия (39 мг) и менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть по сути “не содержит калия” и “не содержит натрия”.

#### Прослеживаемость

В целях повышения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов название и номер серии вводимого препарата должны быть четко записаны в медицинской документации.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Гексаксим<sup>®</sup> может вводиться одновременно с пневмококковой полисахаридной конъюгированной вакциной, с вакцинами для профилактики кори, эпидемического паротита, краснухи (КПК), с вакциной для профилактики ротавируса, с конъюгированной вакциной для профилактики менингококковой инфекции серогруппы С или конъюгированной вакциной для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А, С, W-135 и Y, так как было продемонстрировано отсутствие клинически значимого влияния на иммунный ответ на каждый отдельный антиген.

Возможно возникновение клинически значимого взаимного влияния на иммунный ответ вакцины Гексаксим<sup>®</sup> и вакцины против ветряной оспы, поэтому эти вакцины не должны вводиться одновременно.

При одновременном введении с другими вакцинами следует использовать разные участки тела.

Вакцину Гексаксим<sup>®</sup> нельзя смешивать с любыми другими вакцинами или другими лекарственными средствами, вводимыми парентерально.

За исключением случаев проведения иммуносупрессивной терапии (см. раздел 4.4), сообщений о существенном клиническом взаимодействии вакцины Гексаксим<sup>®</sup> с другими лекарственными средствами или биологическими препаратами не было.

Врач должен быть информирован о недавно проводившемся либо совпадающем по времени с вакцинацией введении ребенку любого другого лекарственного препарата (в том числе - безрецептурного).

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

Вакцина Гексаксим® не предназначена для взрослых. Данные о применении во время беременности и лактации у человека, а также результаты репродуктивных исследований у животных отсутствуют.

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

~~Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось.~~

#### 4.8 Нежелательные реакции

##### а-Резюме профиля безопасности

Во время клинических исследований у пациентов, получавших вакцину Гексаксим®, наиболее часто встречались следующие реакции: болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность и плач.

Немного более высокая ожидаемая реактогенность наблюдалась после введения первой дозы по сравнению с последующими дозами.

Безопасность вакцины Гексаксим® у детей в возрасте старше 24 месяцев в клинических исследованиях не изучалась.

##### б -Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Нежелательные реакции указаны в соответствии с системно-органным классом и терминологией MedDRA. Частота встречаемости изложена на основании следующих критериев: 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  $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и во время пострегистрационного применения вакцины Гексаксим®**

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакция гиперчувствительности
	Редко	Анафилактическая реакция*
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Очень часто	Анорексия (потеря аппетита)
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Плач, сонливость
	Часто	Необычный плач (длительный)
	Редко	Судороги с наличием лихорадки* или без лихорадки*
	Очень редко	Гипотонические реакции или гипотонический гипореактивный эпизод

Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Рвота
	Часто	Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Болезненность в месте инъекции, покраснение в месте инъекции, отек в месте инъекции, раздражительность, повышение температуры тела $\geq 38,0$ °C
	Часто	Уплотнение в месте инъекции
	Нечасто	Узелок в месте инъекции, повышение температуры тела $\geq 39,6$ °C
	Редко	Обширный отёк конечности**

\* нежелательные реакции из спонтанных отчетов

\*\* см. подраздел «в»

в) Описание отдельных нежелательных реакций

Обширный отёк конечности: сообщалось о сильно выраженной местной реакции у детей ( $>50$  мм), которая распространялась на один или два прилегающих к месту инъекции сустава. Такая реакция начиналась в течение 24-72 часов после вакцинации и могла сопровождаться покраснением в месте инъекции, местным повышением температуры кожи, чувствительностью или болезненностью в месте инъекции, и проходила в течение 3-5 дней.

Предполагается, что вероятность развития подобных реакций увеличивается в зависимости от числа введений ацеллюлярного коклюшного компонента, эта вероятность больше после 4-ой дозы такой вакцины.

г) Потенциальные нежелательные реакции (например, которые не наблюдались после вакцинации препаратом Гексаксим<sup>®</sup>, но сообщались после применения других вакцин, содержащих один или больше компонентов, входящих в состав вакцины Гексаксим<sup>®</sup>).

Нарушения со стороны иммунной системы:

- анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны нервной системы:

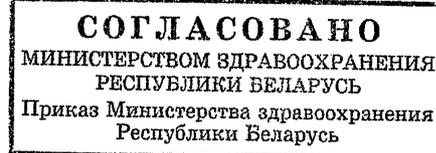
- после введения вакцин, содержащих столбнячный анатоксин, сообщалось о случаях развития неврита плечевого нерва и синдрома Гийена-Барре

- после введения вакцин, содержащих антиген гепатита В, сообщалось о случаях периферической нейропатии (полирадикулоневрит, паралич лицевого нерва), неврит зрительного нерва, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (рассеянный склероз)

- энцефалопатия/энцефалит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- апноэ у недоношенных детей, родившихся на сроках гестации  $\leq 28$  недель (см. раздел 4.4).

Общие нарушения и реакции в месте введения

- после введения вакцин, содержащих *Haemophilus influenzae* тип *b*, существует вероятность возникновения отека одной или обеих нижних конечностей. Эта реакция преимущественно наблюдается после первых инъекций и длится на протяжении первых нескольких часов после вакцинации, может сопровождаться цианозом, покраснением, транзиторной пурпурой и продолжительным плачем. Все нежелательные реакции проходили самостоятельно на протяжении 24 часов без каких-либо последствий.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

~~Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.~~

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2А

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Электронный адрес: rcpl@rceth.by

**4.9 Передозировка**

Данные о передозировке вакциной Гексаксим® отсутствуют.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Вакцины. Бактериальные и вирусные вакцины, комбинированные.

Код АТХ: [J07C A09].

Иммуногенность вакцины Гексаксим® у детей старше 24 месяцев в клинических исследованиях не изучалась.

Схемы, которые могут использоваться для первичной вакцинации: 6, 10, 14 недель с и без вакцинации против гепатита В при рождении; 2, 3, 4 месяца без вакцинации против гепатита В при рождении; 2, 4, 6 месяцев с и без вакцинации против гепатита В при рождении.

Результаты, которые были получены для каждого из компонентов вакцины Гексаксим®, приведены в таблицах ниже:

**Таблица 1: Процентное соотношение лиц с титрами антител /сероконверсии\* через месяц после первичной вакцинации двумя или тремя дозами вакцины Гексаксим®**

Пороговые уровни антител	Две дозы	Три дозы	
	3-5 меся-	6-10-14	2-3-4 ме-

		цев N=249**	недель N=123-220 <sup>†</sup>	сяца N=322 <sup>††</sup>	месяцев N=934- 1270 <sup>†††</sup>
		%	%	%	%
Против дифтерии ( $\geq 0,01$ МЕ/мл)		99,6	97,6	99,7	97,1
Против столбняка ( $\geq 0,01$ МЕ/мл)		100,0	100,0	100,0	100,0
Против коклюшного анатоксина (сероконверсия <sup>††</sup> )		93,4	93,6	88,3	96,0
(иммунный ответ на введение вакцины ***)		98,4	100,0	99,4	99,7
Против филаментного гемагглютинина (се- роконверсия <sup>††</sup> )		92,5	93,1	90,6	97,0
(иммунный ответ на введение вакцины ***)		99,6	100,0	99,7	99,9
Против по- верхностного антигена виру- са гепатита В (HBsAg) ( $\geq 10$ мМЕ/мл)	С вакцинацией против гепа- тита В при рождении	/	99,0	/	99,7
	Без вакцинации против ге- патита В при рождении	97,2	95,7	96,8	98,8
Против полиовируса 1 типа ( $\geq 8$ (1/разведение)		90,8	100,0	99,4	99,9
Против полиовируса 2 типа ( $\geq 8$ (1/разведение))		95,0	98,5	100,0	100,0
Против полиовируса 3 типа ( $\geq 8$ (1/разведение))		96,7	100,0	99,7	99,9
Против капсульного полисахарида <i>Haemoph- ilus influenzae</i> тип b ( $\geq 0,15$ мкг/мл)		71,5	95,4	96,2	98,0

\* Общепринятый заменитель показателя (коклюшный анатоксин, филаментный гемагглютинин) или не прямой показатель иммунной защиты (для других компонентов)

N – Количество лиц, включенных в анализ (согласно протоколу)

\*\* 3, 5 месяцев без вакцинации против гепатита В при рождении (Финляндия, Швеция)

<sup>†</sup> 6-10-14 недель с и без вакцинации против гепатита В при рождении (Южноафриканская республика);

<sup>††</sup> 2-3-4 месяца без вакцинации против гепатита В при рождении (Финляндия);

<sup>†††</sup> 2-4-6 месяцев без вакцинации против гепатита В при рождении (Аргентина, Мексика, Перу) и 2-4-6 месяцев с вакцинацией против гепатита В при рождении (Коста-Рика и Колумбия).

\*\*\* Иммуный ответ на введение вакцины: если до вакцинации уровень защитных антител был  $< 8$  ЭЕ/мл, то после вакцинации он должен быть  $\geq 8$  ЭЕ/мл. В любом случае уровень защитных антител после вакцинации должен быть равен или больше, чем до иммунизации.

**Таблица 2: Уровни серопротекции/сероконверсии\* через месяц после ревакцинации вакциной Гексаксим®**

Пороговые уровни антител	Ревакцинация в возрасте 11-12 месяцев после 2 доз		Ревакцинация на втором году жизни после трех доз первичного курса вакцинации		
	первичного курса вакцинации		6-10-14 недель N=204 <sup>†</sup>	2-3-4 месяца N=178 <sup>††</sup>	2-4-6 месяцев N=177-396 <sup>†††</sup>
	3-5 месяцев N=249**	%			
		%	%	%	%
Против дифтерии ( $\geq 0,1$ МЕ/мл)	100,0	100,0	100,0	100,0	97,2
Против столбняка ( $\geq 0,1$ МЕ/мл)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Против коклюшного анатоксина (сероконверсия <sup>††</sup> ) (иммуный ответ на введение вакцины ***)	94,3	94,4	86,0	86,0	96,2
	98,0	100,0	98,8	98,8	100,0
Против филаментного гемагглютинина (сероконверсия <sup>††</sup> ) (иммуный ответ на введение вакцины ***)	97,6	99,4	94,3	94,3	98,4
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Против поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) ( $\geq 10$ мМЕ/мл)	С вакцинацией против гепатита В при рождении	/	100,0	/	99,7
	Без вакцинации против гепатита при рождении	96,4	98,5	98,9	99,4
Против полиовируса 1 типа ( $\geq 8$ (1/разведение))	100,0	100,0	98,9	98,9	100,0
Против полиовируса 2 типа ( $\geq 8$ (1/разведение))	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0



Против полиовируса 3 типа ( $\geq 8$ (1/разведение))	99,6	100,0	100,0	100,0
Против капсульного полисахарида <i>Haemophilus influenzae</i> тип <i>b</i> ( $\geq 1,0$ мкг/мл)	93,5	98,5	98,9	98,3

\* Общепринятый заменитель показателя (коклюшный анатоксин, филаментный гемагглютинин) или не прямой показатель иммунной защиты (для других компонентов)

N – Количество лиц, включенных в анализ (согласно протоколу)

\*\* 3, 5 месяцев без вакцинации против гепатита В при рождении (Финляндия, Швеция)

† 6-10-14 недель с и без вакцинации против гепатита В при рождении (Южноафриканская республика);

†† 2-3-4 месяца без вакцинации против гепатита В при рождении (Финляндия);

††† 2-4-6 месяцев без вакцинации против гепатита В при рождении (Мексика) и 2-4-6 месяцев с вакцинацией против гепатита В при рождении (Коста-Рика и Колумбия).

‡‡ Сероконверсия: как минимум, 4-кратное увеличение по сравнению с уровнем до вакцинации (предварительная доза 1)

\*\*\* Иммунный ответ на введение вакцины: если до вакцинации уровень защитных антител был менее 8 ЭЕ/мл, то после вакцинации он должен быть  $\geq 8$  ЭЕ/мл. В любом случае уровень защитных антител после вакцинации должен быть равен или больше, чем до иммунизации.

**Иммунный ответ на Нib и коклюшные антигены после введения 2 доз в возрасте 2 и 4 месяца**

Иммунный ответ на капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* тип *b* и коклюшные антигены (КА и ФГА) оценивали после введения 2 доз в подгруппе детей, получавших вакцину Гексаксим® (N = 148) в возрасте 2, 4, 6 месяцев. Иммунный ответ на капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* тип *b*, КА и ФГА через один месяц после завершения введения 2 доз в возрасте 2 и 4 месяцев был аналогичен ответу, наблюдавшемуся через один месяц после первичной вакцинации из 2 доз, вводившихся в возрасте 3 и 5 месяцев: значения титра антител против капсульного полисахарида *Haemophilus influenzae* тип *b* на уровне  $\geq 0,15$  мкг/мл наблюдались у 73,0% детей, ответ на КА, содержащийся в вакцине, отмечался у 97,9% детей и ответ на ФГА, содержащийся в вакцине - у 98,6% детей.

**Длительность иммунного ответа**

В исследованиях по изучению длительности персистенции антител, индуцированных первичной вакцинацией по различным графикам детей первого и второго года жизни и при иммунизации вакциной против гепатита В при рождении или без нее, продемонстрировано сохранение уровней антител, превышающих подтвержденные защитные уровни или пороговые уровни антител к антигенам вакцины (см. Таблицу 3).

Длительность иммунного ответа против гепатита В (компонента вакцины Гексаксим) оценивалась у младенцев, у которых использовались две различные схемы первичной серии вакцинации. Среди младенцев, вакцинированных двумя дозами в возрасте 3 и 5 месяцев без введения вакцины против гепатита В при рождении, с последующей ревакцинацией в воз-

расте 11-12 месяцев, серопротекция (анти-НВsAg  $\geq 10$  мМЕ/мл) имелаcь у 53,8% детей в возрасте 6 лет, и у 96,7% детей была анамнестическая реакция на контрольную иммунизацию отдельной вакциной против гепатита В.

Кроме того, было продемонстрировано сохранение иммунитета к поверхностному антигену вируса гепатита В, входящему в состав вакцины, до 9-летнего возраста после серии первичной иммунизации по графику, состоящему из одной дозы вакцины против гепатита В, вводимой при рождении, последующей вакцинацией 3-дозовой серией в возрасте 2, 4 и 6 месяцев без ревакцинации на втором году жизни.

После первичной серии вакцинации, состоящей из одной дозы вакцины против гепатита В при рождении с последующим введением серии из 3-х доз младенцам в возрасте 2,4 и 6 месяцев без ревакцинации на 2-м году жизни, серопротекция (анти-НВsAg  $\geq 10$  мМЕ / мл) наблюдалась у 49,3% детей в возрасте 9 лет, и у 92,8% детей имелся анамнестический ответ после введения контрольной дозы моновакцины против гепатита В.

Эти данные подтверждают развитие устойчивой иммунной памяти у младенцев после проведения первичной серии иммунизации вакциной Гексаксим.

**Таблица 3: Показатели серопротекции<sup>а</sup> в возрасте 4,5 лет после вакцинации препаратом Гексаксим<sup>®</sup>**

Пороговые титры антител	Первичная серия в 6-10-14 недель и ревакцинация в возрасте 15-18 месяцев		Первичная серия в 2-4-6 месяцев и ревакцинация в возрасте 12-24 месяцев
	Без вакцинации против гепатита В при рождении	С вакцинацией против гепатита В при рождении	С вакцинацией против гепатита В при рождении
	N=173 <sup>b</sup>	N=103 <sup>b</sup>	N=220 <sup>c</sup>
	%	%	%
Против дифтерии ( $\geq 0,01$ МЕ/мл)	98,2	97	100
( $\geq 0,1$ МЕ/мл)	75,3	64,4	57,2
Против столбняка ( $\geq 0,01$ МЕ/мл)	100	100	100
( $\geq 0,1$ МЕ/мл)	89,5	82,8	80,8
Против коклюшного анатоксина <sup>е</sup> ( $\geq 8$ МЕ/мл)	42,5	23,7	22,2
Против филаментного гемагглютинина <sup>е</sup> ( $\geq 8$ МЕ/мл)	93,8	89,0	85,6
Против поверхностного анти-	73,3	96,1	92,3

гена вируса гепатита В (HBsAg) ( $\geq 10$ МЕ/мл)			
Против полиовируса 1 типа ( $\geq 8$ (1/разведение))	Не анализировалось <sup>d</sup>	Не анализировалось <sup>d</sup>	99,5
Против полиовируса 2 типа ( $\geq 8$ (1/разведение))	Не анализировалось <sup>d</sup>	Не анализировалось <sup>d</sup>	100
Против полиовируса 3 типа ( $\geq 8$ (1/разведение))	Не анализировалось <sup>d</sup>	Не анализировалось <sup>d</sup>	100
Против <i>Hib</i> ( $\geq 0,15$ мкг/мл)	98,8	100	100

N = Количество лиц, включенных в анализ (согласно протоколу)

a: Общепринятый заменитель показателя (коклюшный анатоксин, филаментный гемагглютинин) или не прямой показатель иммунной защиты (для других компонентов).

b: 6-10-14 недель с и без вакцинации против гепатита В при рождении (Южноафриканская республика).

c: 2-4-6 месяцев с вакцинацией против гепатита В при рождении (Колумбия).

d: По причине проводившихся в стране национальных дней иммунизации OPV (пероральной полиомиелитной вакциной), результаты, касающиеся полиомиелитного компонента, проанализированы не были.

e: 8 ЭЕ/мл соответствуют 4 LLOQ (нижнему пределу количественного определения ИФА).

Нижний предел количественного определения концентрации антител против коклюшного анатоксина и филаментного гемагглютинина составляет 2 ЭЕ/мл.

#### Иммунный ответ на Гексаксим<sup>®</sup> у недоношенных детей

Иммунный ответ на антигены Гексаксим<sup>®</sup> у недоношенных (105) детей (родившихся в период от 28 до 36 недель беременности), включая 90 детей, родившихся у женщин, иммунизированных вакциной DTaP (АаКДС) во время беременности, и 15 детей от женщин, не вакцинированных во время беременности, были оценены после введения 3-х доз первичного курса вакцинации в возрасте 2, 3 и 4 месяцев и бустерной дозы в возрасте 13 месяцев.

Через месяц после первичной серии вакцинации все испытуемые достигли серопротекции против дифтерии ( $\geq 0,01$  МЕ/мл), столбняка ( $\geq 0,01$  МЕ/мл) и полиовирусов типов 1, 2 и 3 ( $\geq 8$  (1/разведение)); уровень серопротекции против гепатита В ( $\geq 10$  МЕ/мл) составил 89,8% испытуемых, против инвазивных *Hib*-инфекций ( $\geq 0,15$  мкг/мл) - 79,4%.

Через месяц после ревакцинации все испытуемые достигли серопротекции против дифтерии ( $\geq 0,1$  МЕ/мл), столбняка ( $\geq 0,1$  МЕ/мл) и полиовирусов типов 1, 2 и 3 ( $\geq 8$  (1/разведение)); уровень серопротекции составил 94,6% против гепатита В ( $\geq 10$  МЕ/мл) и 90,6% против инвазивных *Hib*-инфекций ( $\geq 1$  мкг/мл).

Коклюш: через месяц после первичной серии вакцинации антитела против коклюшного анатоксина и филаментного гемагглютинина достигли уровня  $\geq 8$  ЭЕ/мл у 98,7% и 100% испытуемых соответственно. Через месяц после ревакцинации антитела против как коклюшного анатоксина, так и филаментного гемагглютинина достигли уровня  $\geq 8$  ЭЕ/мл у 98,8% испы-

туемых. Концентрация антител против коклюша увеличилась в 13 раз после первичной серии вакцинации и в 6-14 раз после ревакцинации.

#### **Иммунный ответ на Гексаксим<sup>®</sup> у младенцев, родившихся у женщин после вакцинации АаКДС во время беременности**

Иммунный ответ на антигены Гексаксим<sup>®</sup> у доношенных (119) и недоношенных (90) детей, родившихся от женщин, иммунизированных вакциной DТаР (АаКДС) во время беременности (между 24 и 36 неделями гестации), оценивали после введения 3-х доз первичного курса вакцинации в возрасте 2, 3 и 4 месяцев и бустерной дозы в возрасте 13 месяцев (недоношенные дети) или 15 месяцев (доношенные дети).

Через месяц после первичной серии вакцинации все испытуемые достигли серопротекции против дифтерии ( $\geq 0,01$  МЕ/мл), столбняка ( $\geq 0,01$  МЕ/мл) и полиовирусов типов 1, 2 и 3 ( $\geq 8$  (1/разведение)); уровень серопротекции против полиовируса типа 2 ( $\geq 8$  (1/разведение)) составил 97,3% испытуемых, против гепатита В ( $\geq 10$  МЕ/мл) - 94,6%, против инвазивных Нib-инфекций ( $\geq 0,15$  мкг/мл) - 88,0%.

Через месяц после ревакцинации все испытуемые достигли серопротекции против дифтерии ( $\geq 0,1$  МЕ/мл), столбняка ( $\geq 0,1$  МЕ/мл) и полиовирусов типов 1, 2 и 3 ( $\geq 8$  (1/разведение)); уровень серопротекции против гепатита В ( $\geq 10$  МЕ/мл) составил 93,9% испытуемых, против инвазивных Нib-инфекций ( $\geq 1$  мкг/мл) - 94,0%.

Коклюш: через месяц после первичной серии вакцинации антитела против коклюшного анатоксина и филаментного гемагглютинина достигли уровня  $\geq 8$  ЭЕ/мл у 99,4% и 100% испытуемых соответственно. Через месяц после ревакцинации антитела против как коклюшного анатоксина, так и филаментного гемагглютинина достигли уровня  $\geq 8$  ЭЕ/мл у 99,4% испытуемых. Концентрация антител против коклюша увеличилась в 5-9 раз после первичной серии вакцинации и в 8-19 раз после ревакцинации.

#### **Иммунный ответ на введение Гексаксим<sup>®</sup> у младенцев, подверженных воздействию ВИЧ-инфекции**

Иммунный ответ на антигены вакцины Гексаксим<sup>®</sup> у 51 младенца, подверженного воздействию ВИЧ-инфекции (9 инфицированных и 42 неинфицированных) оценивался после курса первичной вакцинации 3 дозами в возрасте 6, 10 и 14 недель и ревакцинации в возрасте от 15 до 18 месяцев.

Через месяц после окончания первичной серии вакцинации серопротекция против дифтерии ( $\geq 0,01$  МЕ/мл), столбняка ( $\geq 0,01$  МЕ/мл), полиовирусов типов 1, 2 и 3 ( $\geq 8$  (1/разведение), гепатита В ( $\geq 10$  МЕ/мл) наблюдалась у всех младенцев, против инвазивных Нib-инфекций ( $\geq 0,15$  мкг/мл) - у 97,6% детей.

Через месяц после ревакцинации, все испытуемые достигли уровня серопротекции против дифтерии ( $\geq 0,1$  МЕ/мл), столбняка ( $\geq 0,1$  МЕ/мл), полиовирусов типов 1, 2 и 3 ( $\geq 8$  (1/разведение), гепатита В ( $\geq 10$  МЕ/мл) и более чем 96,6% против инвазивных Нib-инфекций ( $\geq 1$  мкг/мл).

В отношении коклюша, через месяц после окончания первичной серии вакцинации у 100% испытуемых уровень антител достиг  $\geq 8$  ЭЕ/мл против антигенов коклюшного анатоксина

(КА) и филаментозного гемагглютинаина (ФГА). Через месяц после ревакцинации у 100% испытуемых уровень антител достиг  $\geq 8$  ЭЕ/мл как против антигенов коклюшного анатоксина (КА), так и против филаментозного гемагглютинаина (ФГА).

В группах младенцев, подверженных воздействию ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, у 100% был достигнут уровень сероконверсии для коклюшного анатоксина (КА) и филаментозного гемагглютинаина (ФГА), и соответственно, у 96,6% и 89,7% в группах, подверженных воздействию ВИЧ и неинфицированных ВИЧ (сероконверсия определялась как минимум 4-кратное увеличение по сравнению с уровнем до вакцинации (предварительная доза 1)).

#### **Клиническая и эпидемиологическая эффективность вакцинации против коклюша**

В рандомизированном двойном слепом исследовании среди новорожденных с использованием 3-х доз вакцины DTapP для первичной вакцинации в стране с чрезвычайной эндемической ситуацией (Сенегал), была документально подтверждена эффективность вакцины с ацеллюлярными коклюшными (aP) антигенами, которые содержатся в вакцине Гексаксим<sup>®</sup>, против наиболее тяжелой типичной формы коклюша в определении ВОЗ ( $\geq 21$  день пароксизмального кашля). В этом исследовании отмечена необходимость ревакцинации детей на втором году жизни. Длительная способность ацеллюлярных коклюшных (aP) антигенов, которые содержатся в вакцине Гексаксим<sup>®</sup>, снижать заболеваемость коклюшем и контролировать коклюшную инфекцию у детей была продемонстрирована в 10-летнем национальном наблюдении за коклюшной инфекцией в Швеции при использовании пятивалентной вакцины DTapP-IPV/Hib по схеме: 3, 5 и 12 месяцев. Результаты этого долгосрочного наблюдения продемонстрировали резкое снижение заболеваемости коклюшем после введения второй дозы, независимо от используемой вакцины.

#### **Эпидемиологическая эффективность защиты в отношении инвазивных инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b**

Эффективность комбинированных вакцин, содержащих компоненты DTapP и Hib (пентавалентные и гексавалентные вакцины, включая вакцины, содержащие Hib-антиген из вакцины Гексаксим<sup>®</sup>) против инвазивных Hib-инфекций была продемонстрирована в Германии с помощью длительного (более пяти лет) пост-маркетингового наблюдения. Эффективность вакцины составляла 96,7% для полного курса первичной вакцинации и 98,5% для ревакцинации (независимо от серии первичной вакцинации).

#### **5.2 Фармакокинетические свойства**

Исследований фармакокинетики не проводилось.

#### **5.3 Данные доклинической безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований токсичности при многократном введении и переносимости, особый вред для человека не выявлен.

В месте инъекции наблюдались хронические гистологические воспалительные изменения, которые, как ожидается, будут медленно восстанавливаться.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

Алюминия гидроксид гидратированный, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат калия, триметамол, сахараза, незаменимые аминокислоты, в том числе L-фенилаланин, и вода для инъекций.

Вакцина может содержать следы глютаральдегида, формальдегида, неомицина, стрептомицина и полимиксина В, которые используются в процессе производства (см. раздел «Противопоказания»).

### 6.2 Несовместимость

В отсутствие результатов исследований совместимости вакцину не следует смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце.

### 6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года.

Датой окончания срока годности является последнее число месяца, указанного на упаковке.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике). Не замораживать.

Защищать от света.

Данные по стабильности показывают, что компоненты вакцины стабильны при температуре до 25 °С в течение 72 часов. К концу этого периода вакцину Гексаксим® следует использовать или утилизировать. Данная информация предназначена для медицинских работников только в качестве руководства в случае временных колебаний температуры при хранении.

### 6.5 Характер и содержимое первичной упаковки

Суспензия для внутримышечного введения по 0,5 мл (1 доза) в предварительно заполненных шприцах с 2-мя отдельными иглами, по 1 шприцу в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению.

Суспензия для внутримышечного введения по 0,5 мл (1 доза) в предварительно заполненных шприцах с 2-мя отдельными иглами, по 10 шприцов в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению.

Суспензия для внутримышечного введения по 0,5 мл (1 доза) во флаконах, по 10 флаконов в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению.

НД РБ

8868 - 2019



**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Перед введением предварительно заполненный шприц или флакон необходимо встряхнуть до получения однородной, мутной с беловатым оттенком суспензии. Забор дозы из флакона производится шприцом с соблюдением правил асептики.

Суспензию перед введением необходимо визуально осмотреть. В случае наличия каких-либо посторонних примесей и/или при изменении внешнего состояния, такой предварительно заполненный шприц (флакон) следует уничтожить.

Для шприцов без прикрепленной иглы, съемная игла должна быть тщательно прикреплена к шприцу поворотом ее на четверть оборота.

Все остатки вакцины и использованные материалы необходимо уничтожить согласно действующим требованиям по утилизации биологических отходов.

Способ применения приведен в разделе 4.2.

**6.7 Порядок отпуска**

По рецепту.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Санofi Пастер С.А. / Sanofi Pasteur S.A.,  
14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France.

**7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*в Республике Беларусь:*

Представительство акционерного общества "Sanofi-Aventis Groupe", Французская Республика, в Республике Беларусь,

220004, Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2,

Тел.: + 375 (17) 203 33 11.

Pharmacovigilance-BY@sanofi.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

№10253/14/17/19/21 от 10.08.2021

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 31.07.2014 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 12.09.2019 г.

НД РБ

8868 - 2019



10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА  
20.05.2021 г.