

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2019 жылғы “13” ақпан
№ N019866 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық

Гексаксим®

Күл, сіреспе, көкжөтел (жасушасыз), В гепатиті (рекомбинантты рДНК), полиомиелит (белсенділігі жойылған) және *b* типті *Haemophilus influenzae* гемофильді инфекцияларға қарсы конъюгацияланған вакцина (сіңірілген)

Саудалық атауы

Гексаксим®, күл, сіреспе, көкжөтел (жасушасыз), В гепатиті (рекомбинантты рДНК), полиомиелит (белсенділігі жойылған) және *b* типті *Haemophilus influenzae* гемофильді инфекцияларға қарсы конъюгацияланған вакцина (сіңірілген)

Халықаралық патенттелмеген атауы

жоқ

Дәрілік түрі

Инъекцияға арналған суспензия, 0.5 мл (1 доза)

Құрамы

0.5 мл (1доза) суспензияның құрамында

белсенді заттар:

Күл анатоксині	20 ХБ кем емес
Сіреспе анатоксині	40 ХБ кем емес
<i>Bordetella pertussis</i> антигендер:	
Көкжөтел анатоксині (КА)	25.0 мкг
Филаментоздық гемагглютинин (ФГА)	25.0 мкг
Полиовирус* (белсенділігі жойылған)	
1 типті (Mahoney)	D антигеннің 40 Б
2 типті (MEF-1)	D антигеннің 8 Б
3 типті (Saukett)	D антигеннің 32 Б
В гепатитінің беткейлік антигені **	10.0 мкг
<i>b</i> типті <i>Haemophilus influenzae</i> полисахариді (полирибозилрибитол фосфаты)	12.0 мкг
сіреспелік протеинмен	22.0 – 36.0 мкг

конъюгацияланған

қосымша заттар

Алюминий (алюминий гидроксиді түрінде)	0.6 мг
Буфер***	15.0 мг
Инъекцияға арналған су	0.5 мл дейін

* Vero жасушаларында өсірілген вирус

** ДНК-технологиялары әдісімен зеннің *Hansenula polymorpha* жасушаларымен өндіріледі

***Буфердің құрамы: натрий гидрофосфаты (ЕФ*), калий дигидрофосфаты (ЕФ*), алмастырылмайтын аминқышқылдары, соның ішінде L-фенилаланин бар (фирманың СП), трис (гидроксиметил) аминотаны (ЕФ*), сахароза (ЕФ*).

Вакцинаның құрамында өндіріс үдерісінде пайдаланылатын глутаральдегидтің, формальдегидтің, неомициннің, стрептомицин мен полимиксин В іздері болуы мүмкін

Сипаттамасы

Ақшылдау түсті бұлыңғыр суспензия.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Вакциналар. Вирусқа қарсы және бактерияға қарсы вакциналар біріктірілімі. Күл, *b* типті *Haemophilus influenzae*, көкжөтел, полиомиелит, сіреспе, В гепатитіне қарсы вакцина.

АТХ коды J07CA09

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Вакциналар үшін фармакокинетикалық қасиеттерін бағалау қажет емес

Фармакодинамикасы

Гексаксим® құрамында күл және сіреспе анатоксиндері, *Bordetella pertussis* көкжөтел антигендері, полиомиелит вирусының антигендері, В гепатитінің беткейлік антигені және *b* типті *Haemophilus influenzae* капсулалық полисахариді бар алты компонентті вакцина болып табылады.

Тазартылған күл анатоксині *Corynebacterium diphtheriae*-ден ферментациялау жолымен алынып, ары қарай тазартылған, формальдегидпен детоксификацияланған ақуыз болып табылады.

Вакцинаның көкжөтелге қарсы компоненті екі антигеннен: *Bordetella pertussis* өсіріндісінен экстракциялау әдісімен алынып, ары қарай тазартылған және глутаральдегидпен детоксификацияланған, тазартылған көкжөтел анатоксині мен тазартылған филаментоздық гемагглютининнен тұрады.

Тазартылған сіреспе анатоксині *Clostridium tetani*-ден ферментациялау жолымен алынып, ары қарай тазартылған, формальдегидпен детоксификацияланған ақуыз болып табылады.

Вакцинаның белсенділігі жойылған полиомиелит компоненті, Веро жасушаларында өсіріліп, хроматографиялау әдісімен тазартылған және формальдегидпен белсенділігі жойылған полиовирустың үш типінен құралған (1 типі – Mahoney, 2 типі – MEF-1, 3 типі – Saukett) антигендерден тұрады.

В гепатитінің беткейлік антигені (HBsAg) В гепатиті вирусының негізгі беткейлік антигенін кодтайтын гендері бар K3/8 1 *Hansenula polymorpha* RB11 зеңдердің рекомбинантты штамын пайдаланып, рекомбинантты гендік-инженерлік технология әдісімен алынады. Содан соң, зең жасушаларынан бөлініп В гепатитінің (HBsAg) алынған беткейлік антигені ультрацентрифугалау, тұндыру және хроматографиялау әдісімен тазартылады.

Капсулалық полисахарид b типті 1482 *Haemophilus influenzae* штамынан преципитациялау әдісімен экстракцияланады және содан соң, сіреспені тасымалдағыш ақуызбен ковалентті байланыстырылады.

Иммуногенділігі

Өмірінің 24 айынан асқан балалардағы Гексаксим® препаратының иммуногенділігі зерттелмеген.

Қолданылуы

- 6 апталық жасынан бастап сәбилер мен балаларда күлге, сіреспеге, көкжөтелге, В гепатитіне, полиомиелитке және b типті *Haemophilus influenzae* туғызған инвазивті инфекцияға қарсы бастапқы иммунизациялау және ревакцинациялау үшін.

Иммунизациялау кестесі елдегі ресми ұсынымдарға сәйкес қолданылуы тиіс.

Қолдану тәсілі және дозалары

Пайдаланар алдында вакцинаны ақшылдау, бұлыңғыр суспензия алынғанға дейін сілкі қажет.

Вакцинаны тек бұлшықет ішіне енгізу керек.

Өмірінің 15 айына дейінгі балаларда вакцинаны санның алдыңғы латеральді аумағына (үстіңгі бөлігіне) бұлшықет ішіне, ал жасы үлкен балаларға – иықтың дельта тәрізді бұлшықетіне енгізу ұсынылады.

Бастапқы вакцинациялау:

Бастапқы вакцинациялау ресми ұсынымдарға сәйкес екі дозадан (кемінде 8 апта аралықпен) немесе үш дозадан (кемінде 4 апта аралықпен) тұрады.

ДДҰ кеңейтілген иммунизациялау бағдарламасын (КИБ) қоса, вакцинациялаудың барлық кестелерін 6, 10 және 14 апталық балаларға, туылған сәтінде В гепатитіне қарсы вакцинаның дозасы енгізілген-енгізілмегендігіне қарамастан пайдалануға болады.

Туылған сәтте В гепатитіне қарсы вакцинаның дозасын енгізгенде, Гексаксим® препаратын 6 апталық жасынан бастап, В гепатитіне қарсы вакцинаның қосымша дозаларын алу үшін пайдалануға болады.

Егер В гепатитіне қарсы вакцинаның екінші дозасын аталған жас шамасынан ертерек енгізу қажет болса, онда В гепатитіне қарсы моновалентті вакцинаны пайдалануға болады.

Ревакцинациялау

Гексаксим® вакцинасының екі (немесе үш) дозасынан тұратын бастапқы вакцинациялау курсынан кейін қайта вакцинациялау жүргізілуі тиіс.

Қайта вакцинациялау елдегі ресми ұсынымдарға сәйкес, бастапқы вакцинациялау курсының соңғы дозасын енгізгеннен кейін кемінде 6 айдан соң жүргізіледі.

Гексаксим® препаратын құрамында көкжөтелге, күлге, сіреспеге және полиомиелитке қарсы компоненттер бар, В гепатитіне қарсы моновакцинамен біріктірілген басқа алтывалентті немесе бесвалентті вакцинамен иммунизациялаудың бастапқы курсы қабылдаған балаларды қайта вакцинациялау үшін қолдануға болады.

Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - <1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000 - <1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000 - <1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10000$).

Өте жиі

- жылау, ұйқышылдық
- күйгелектік, ашушаңдық
- құсу
- тәбеттің болмауы
- инъекция орнының қызаруы
- инъекция орнының ауыруы
- инъекция орнының ісінуі
- дене температурасының $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ден асуымен жүретін қызба

Жиі

- әдеттен тыс (ұзақ уақыт бойы басылмай) жылау
- диарея
- инъекция орнының тығыздануы

Жиі емес

- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- инъекция орнының түйіндақты тығыздануы
- дене температурасының $39.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ден асуымен жүретін қызба

Сирек

- бөртпе
- температура жоғарылауымен немесе онсыз жүретін құрысулар
- анафилаксиялық реакциялар

- аяқтардың ауқымды ісінуін қоса алғанда, инъекция орнынан бір немесе екі буынға дейін таралатын ауқымды (> 50 мм) жергілікті реакциялар балаларда байқалған. Мұндай реакциялар вакцинациялаудан кейін 24 – 72 сағаттан соң басталып, қызарумен, сезімталдықпен немесе инъекция орнының ауыруымен, жергілікті температура жоғарылауымен жүруі мүмкін және ешқандай емдеусіз, 3-5 күн ішінде жоғалып отырған. Мұндай реакциялардың туындау қаупі бастапқы вакцинациялау кезінде енгізілген ацеллюлярлық көкжөтел компонентінің мөлшеріне тәуелді және вакцинаның 4 және 5 дозаларын енгізгеннен кейін жоғарылай түседі.

Өте сирек

- гипотониялық реакциялар немесе гипотониялық-гипореактивті көріністер Құрамында Гексаксим® вакцинасындағыдай компоненттер бар басқа вакциналарды енгізгеннен кейін байқалған, болуы мүмкін жағымсыз реакциялар

- Гийен-Барре синдромы және иық жүйкесінің невриті сіреспе анатоксинін енгізгеннен кейін байқалған

- шеткері нейропатия (полирадикулоневрит, фациальді салдану), көру жүйкесінің невриті, орталық жүйке жүйесінің демиелинизациясы (жайылған склероз) В гепатитіне қарсы вакцинаны енгізгеннен кейін байқалды

- энцефалопатиялар/энцефалиттер

- құрамында Н1b-компонент бар вакциналарды енгізгеннен кейін бір немесе екі аяқтың ісінген жағдайлары (вакцина енгізілген аяқтың ісінуінің басымдығымен) байқалды. Аталған реакциялар кейде, вакцинациялаудан кейінгі алғашқы сағаттарда цианозбен, транзиторлық пурпурамен, қызарумен және жылаумен жүретін ісінумен қатар жүрген және ешқандай емдеусіз, 24 сағат ішінде өздігінен басылған. Бұл реакциялар *b* типті *Haemophilus influenzae* туғызған инфекцияға қарсы вакцинаны енгізгеннен кейін пайда болып отырған.

- өте шала туылған (гестация мерзімі ≤ 28 апта) нәрестелердегі апноэ.

Күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлау

Дәрілік заттың тіркеуден кейін қолданылуы кезеңіндегі күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлап отыру маңызды, бұл пайдасы/қаупі арақтынасына үздіксіз мониторинг жүргізуге мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау саласының мамандары жағымсыз реакциялардың кез келген жағдайлары туралы ұлттық есеп беру жүйесі арқылы хабарлап отырады.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Гексаксим® вакцинасының алдыңғы енгізілуіне анафилаксиялық реакциялар

- вакцинаның кез келген белсенді немесе қосымша заттарына (глутаральдегид, формальдегид, неомицин, стрептомицин және полимиксин В); көкжөтелге қарсы кез келген вакциналарға, сондай-ақ,

құрамында дәл сондай белсенді немесе қосымша заттары бар вакциналарға аса жоғары сезімталдық реакциялары.

- этиологиясы белгісіз, құрамында көкжөтел компоненті (тұтасжасушалы немесе ацеллюлярлық) бар вакцинаның алдыңғы енгізілуінен кейін 7 күн ішінде орын алған энцефалопатия. Бұл жағдайда көкжөтел вакцинасымен вакцинациялауды тоқтату және баланы тек күлге, сіреспеге, В гепатитіне, полиомиелитке және *b* типті *Haemophilus influenzae* туғызған инфекцияға қарсы вакцинамен вакцинациялау керек
- үдемелі неврологиялық бұзылыстары және бақыланбайтын эпилепсиясы бар адамдарға, вакцинациялаудың пайдасы қаупінен едәуір асып түсетін жағдайларда, құрамында көкжөтел компоненті бар вакциналарды жағдайы тұрақтанғанша енгізуге болмайды

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Гексаксим® препаратын полисахаридті конъюгацияланған пневмококк вакцинасымен бірге қолданғанда алынған мәліметтер, әр антигенге иммундық жауаптың түзілуіне өзара ықпалының жоқтығын көрсетті.

Гексаксим® препаратын қызылша, паротит және қызамыққа қарсы вакцинамен бірге қолданғанда алынған мәліметтер, әр антигенге иммундық жауаптың түзілуіне өзара ықпалының жоқтығын көрсетті.

Гексаксим мен желшешекке қарсы вакцинаны бірге қолданғанда иммундық жауапқа клиникалық тұрғыдан маңызды ықпалы болуы мүмкін, сондықтан, аталған вакциналар бір мезгілде енгізілмеуі тиіс.

Гексаксим® препаратын ротавирус инфекциясына қарсы вакцинамен бірге қолданғанда алынған мәліметтер, әр антигенге иммундық жауаптың түзілуіне өзара ықпалының жоқтығын көрсетті.

Гексаксим® вакцинасын С серотобы менингококтарына қарсы конъюгацияланған вакцинамен немесе А, С, W-135 және Y серотоптары менингококтарына қарсы конъюгацияланған вакцинамен бірге қолданғанда алынған мәліметтер, әр антигенге иммундық жауаптың түзілуіне өзара ықпалының жоқтығын көрсетті.

Гексаксим® вакцинасын басқа вакциналармен және парентеральді препараттармен бір шприцте араластыруға болмайды.

Гексаксим® препаратын басқа вакциналармен бір мезгілде қолданғанда, олар дененің әр түрлі бөліктеріне енгізілуі тиіс.

Гексаксим® препаратын иммуносуппрессиялық емнен басқа дәрілік және биологиялық препараттармен қолданғандағы клиникалық өзара әрекеттестік жағдайлары туралы хабарланған жоқ.

Айрықша нұсқаулар

Гексаксим® препараты *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, В гепатиті вирусынан, Полиовирус немесе *b* типті *Haemophilus influenzae* өзге патогендерден туындаған аурулардың алдын ала алмайды. Алайда, Гексаксиммен иммунизациялау D гепатитіне

шалдығуды болдырмайды деген болжам бар, өйткені D гепатиті (дельта-агенттен туындайтын) В гепатитінің инфекциясы жоқ кезде дамымайды. Гексаксим® басқа агенттерден (А гепатиті, С гепатиті және Е гепатиті) немесе бауырдың басқа патогендерінен туындаған гепатиттен қорғамайды. В гепатитінің инкубациялық мерзімінің ұзақтығына байланысты, вакцинациялау кезінде анықталмаған В гепатиті болуы мүмкін. Ондай жағдайларда вакцина В гепатитінің алдын ала алмайды. Гексаксим® *Haemophilus influenzae* басқа типтерінен туындаған инфекциялық аурулардан немесе шығу тегі басқа менингиттен қорғамайды.

Иммунизациялаудың алдында

Дене температурасының жоғарылауымен қатар жүретін, орташа және ауыр дәрежедегі жедел ауру жағдайларында, вакцинациялауды кейінге қалдыру қажет. Жеңіл ағымды инфекциялық ауру және/немесе субфебрильді температура жағдайында вакцинациялау кейінге қалдырылмауы тиіс.

Вакцинациялаудың алдында баланың даму тарихымен (атап айтқанда, алдыңғы вакцинациялаулар мен жағымсыз реакцияларына қатысты) танысып шығу қажет.

Гексаксим® препаратын анамнезінде құрамында осыған ұқсас компоненттер бар вакцинаны енгізгеннен кейінгі 48 сағат ішінде орын алған күрделі немесе ауыр реакциялар бар пациенттерге сақтықпен тағайындау керек.

Вакцинаның енгізілуіне жауапты медицина қызметкеріне, болуы мүмкін жағымсыз құбылыстары туралы препаратты енгізгенге дейін ескерту қажет.

Кез келген басқа инъекциялық вакциналарды пайдаланғандағы сияқты, препаратты енгізгеннен кейін анафилаксиялық реакция дамыған жағдайда, сәйкесінше дәрі-дәрмектердің болуы мен тиісінше қадағалау талап етіледі. Егер көкжөтел вакцинасын алдыңғы енгізуден кейін келесі жағымсыз құбылыстар орын алған болса, вакцинациялау туралы шешім сақтықпен қабылдануы тиіс:

- вакцинаны енгізгеннен кейінгі 48 сағат ішіндегі, басқа препараттарды енгізуге қатысы жоқ ≥ 40 °С температура;
- вакцинациялаудан кейінгі 48 сағат ішіндегі коллапс немесе шок жағдайлары (гипотониялық немесе гипореактивті);
- 3 сағаттан артыққа созылған және вакцинациялаудан кейінгі 48 сағат ішінде орын алған, тұрақты түрде, тыйылмай жылау;
- вакцинациялаудан кейін 3 күн ішінде орын алған, температура жоғарылауымен немесе онсыз жүретін құрысулар. Мысалы, вакцинациялаудың ықтимал пайдасы болуы мүмкін қауіптен асып түсетін жағдайларда, көкжөтелдің таралу деңгейі жоғары болатын жағдайлар болуы мүмкін.

Анамнезде орын алған фебрильді құрысулар немесе кенеттен болатын сәби өлімі синдромы жағдайларының отбасылық тарихы Гексаксимді

тағайындау үшін қарсы көрсетілім болып табылмайды. Анамнезінде фебрильді құрысулар бар пациенттер қадағалауда болуы тиіс, өйткені, ондай реакция вакцинациялаудан кейін 2-3 күн ішінде орын алуы мүмкін. Құрамында сіреспе анатоксині бар вакцинамен иммунизациялағаннан кейін Гийен-Барре синдромы немесе иық невриті туындаған жағдайда, шешім пайдасы мен қаупін, мысалы бастапқы вакцинациялаудың аяқталмаған-аяталмағандығын бағалаудың негізінде қабылдануы тиіс. Әдетте, бастапқы вакцинациялау аяқталмаса (яғни, вакцинаның 3 дозасынан аз енгізілсе), вакцинациялау туралы шешім қабылданады.

Иммуносуппрессиялық ем жүргізген кезде немесе иммун тапшылығы кезінде вакцинаның иммуногенділігі төмендеуі мүмкін. Емдеу аяқталғанға дейін вакцинациялауды кейінге қалдыра тұру ұсынылады. Дегенмен, созылмалы иммун тапшылығы бар адамдарда, мысалы, АИТВ инфекциясы кезінде иммундық жауаптың төмендеуі мүмкіндігіне карамастан, вакцинациялау ұсынылады.

Гексаксим® вакцинасының 6 аптаға толмаған нәрестелердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

Вакцинаның шала туылған нәрестелерде қолданылғаны туралы мәлімет жоқ. Алайда, иммундық жауаптың төмендеуі орын алуы мүмкін және клиникалық тұрғыдан маңызды қорғаныс деңгейі белгісіз.

Генетикалық полиморфизмге байланысты, иммундық жауап зерттелген жоқ.

Бүйректің созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерде В гепатитіне қарсы вакцинаға иммундық жауаптың төмендегені білінуі мүмкін және В гепатитіне қарсы вакцинаның қосымша дозасын енгізу қажеттілігі туралы шешім шығару қажет.

Сақтық шаралары

Бұл вакцинаны тамыр арнасына, тері астына және тері ішіне енгізуге тыйым салынады.

Қан ұюының бұзылуы немесе тромбоцитопениясы бар пациенттерде сақтық таныту және инъекциядан кейін гематома түзілуі қаупін болдырмау шараларын қолдану қажет.

Шала туылған сәбилер (гестациялық мерзімі кемінде 28 апта) мен анамнезінде респираторлық жеткіліксіздігі бар сәбилерде бастапқы иммунизациялаудан кейін, 48-72 сағат ішінде апноэ туындауы мүмкіндігіне байланысты, тыныс алу қызметіне тұрақты мониторинг жүргізу қажет. Вакцинациялауды кейінге қалдырмау немесе тоқтатпау керек, өйткені, пациенттердің аталған тобында оның пайдасы зор.

Зертханалық көрсеткіштердің өзгерістері

Бірнеше жағдайда, құрамында b типті *Haemophilus influenzae* антигені бар вакцинаның инъекциясынан кейін антигенурия анықталған. Алайда иммунизациялаудан кейінгі 2 апта ішінде оның диагностикалық маңызы болмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Қатысы жоқ, өйткені бұл вакцина аталған популяцияға арналмаған.
Дәрілік заттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері
Қатысы жоқ.

Артық дозалануы

Мәлімет жоқ.

Шығарылу түрі және қаптамасы

0.5 мл (1 доза) суспензиядан I типті бейтарап шыныдан жасалған, бір немесе екі инесі бар шприцтерге құйылған. Вакцина құйылған I шприцтен медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы (арнайы мекемелер үшін).

Өндіруші

Санофи Пастер
14, Эспас Генри Валле,
69007 Лион, Франция

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Санофи Пастер, Франция

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефоны, факсы, электронды поштасы)

«Санофи-авентис Казахстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Н. Назарбаев д-лы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-26-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефоны, факсы, электронды поштасы)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Н. Назарбаев д-лы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com