

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INFANRIX Hib

Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) a adsorbovaná konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b.

Prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci obsahuje jedna dávka vakcíny (0,5 ml) tyto léčivé látky:

Diphtheriae anatoxinum	ne méně než 30 IU
Tetani anatoxinum	ne méně než 40 IU
Pertussis anatoxinum (PT)	25 mikrogramů
Pertussis haemagglutininum filamentosum (FHA)	25 mikrogramů
Pertactinum (69kD)	8 mikrogramů
<i>Haemophilus influenzae</i> B cum anatoxino tetanico	10 mikrogramů 20-40 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Difterický a tetanický anatoxin se získávají z kultur *Corynebacterium diphtheriae* a *Clostridium tetani*, dále jsou detoxikovány a purifikovány. Acelulární pertusové komponenty (PT, FHA a pertaktin) se připravují z růstové fáze I bakteriálního kmene *Bordetella pertussis* extrakcí, purifikací a ireverzibilní detoxikací. Všechny tyto složky vakcíny jsou adsorbované na hydroxid hlinitý. Hotová očkovací látka je naředěna ve fyziologickém roztoku.

Hib polysacharid je připravený z *Haemophilus influenzae* typu B, kmene 20,752. Po konjugaci na tetanický anatoxin a po následné purifikaci je stabilizován laktózou a lyofilizován.

INFANRIX Hib odpovídá požadavkům SZO na výrobu biologických látek, tj. na konjugované Hib vakcíny, na difterické, tetanické a pertusové vakcíny a na kombinované vakcíny.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze.

Popis přípravku:

Vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární) je bílá opalescentní suspenze.

Lyofilizovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) je bílá peleta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

INFANRIX Hib je určen pro aktivní imunizaci všech dětí od stáří 2 měsíců proti difterii, tetanu, pertusi (DTP) a Hib.

INFANRIX Hib nechrání před onemocněním vyvolanými jinými typy *H. influenzae* ani před meningitidou vyvolanou jinými patogeny.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna dávka kombinované vakcíny je 0,5 ml.

Základní očkovací schéma při imunizaci vakcínou INFANRIX Hib se skládá ze tří dávek v prvních 6 měsících života, podaných v intervalech nejméně 1 měsíce. Očkování začíná nejdříve v době započatého devátého týdne života. Obvykle se podává buď ve věku 3,4 a 5 měsíců nebo ve věku 2,4 a 6 měsíců.

Očkovací schéma se řídí oficiálními národními doporučeními.

Pro zabezpečení dlouhodobé ochrany se doporučuje podat ve druhém roce života posilovací (booster) dávku DTP a Hib vakcíny. Po uplynutí druhého roku života se všeobecně nedoporučuje podání další posilovací dávky vakcíny proti Hib.

Přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli se provede očkovací látkou proti těmto infekcím v době od dovršení pátého do dovršení šestého roku věku dítěte.

Způsob podání

INFANRIX Hib je určen k hluboké intramuskulární aplikaci, nejlépe do vnější strany stehna. Další dávky je vhodné podávat vždy do opačné končetiny, než byla podána předchozí dávka.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Hypersenzitivita po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi nebo Hib.

INFANRIX Hib je kontraindikován u dětí, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech se doporučuje přerušit očkování proti pertusi a dále očkovat jen vakcínami proti záškrtu, tetanu a Hib vakcínou.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podobně jako u jiných vakcín i očkování vakcínou INFANRIX Hib musí být odloženo u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci.

Před zahájením očkování je třeba sestavit podrobnou anamnézu (zejména s ohledem na předchozí očkování a na možný výskyt nežádoucích účinků) a provést klinické vyšetření očkovaného.

Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcín obsahujících DTP složky k některému z dále popsaných nežádoucích účinků, je nutné řádně zvážit další přeočkování vakcínou obsahující pertusovou složku. Za určitých okolností, jako je například vysoká incidence dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika, a to zvláště tehdy, nejsou-li nežádoucí účinky spojeny s trvalými následky.

Následující příklady nežádoucích účinků se původně považovaly za kontraindikace pro očkování DTP vakcínami, nyní jsou však považovány za obecná varování:

- teplota vyšší než 40,5 °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí
- kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování
- trvalý, neutišitelný pláč trvající déle než 3 hodiny v průběhu 48 hodin po očkování
- křeče s horečkou nebo bez ní v průběhu prvních 3 dnů po očkování.

U dětí s progresivními neurologickými poruchami, jako jsou infantilní spasmy, nekontrolovaná epilepsie nebo progresivní encefalopatie, je lepší odložit očkování proti pertusi (Pa nebo Pw), dokud se jejich stav nekoriguje či nestabilizuje. Rozhodnutí o podání vakcíny proti pertusi musí být provedeno individuálně po pečlivém zvážení prospěchu očkování a možných rizik.

Podobně jako u jiných injekčních vakcín musí být pro případ rozvoje anafylaktického šoku po podání vakcíny INFANRIX Hib vždy k okamžité dispozici odpovídající terapie. Z tohoto důvodu musí zůstat očkování jedinci ještě 30 minut po aplikaci vakcíny pod lékařským dohledem.

Nemocným s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína INFANRIX Hib aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání u nich může dojít ke krvácení. U těchto nemocných je třeba po aplikaci očkování přiložit na místo vpichu tlakový obvaz (bez otírání a mnutí) na dobu alespoň dvou minut.

INFANRIX Hib je, podobně jako všechny ostatní DTP vakcíny, určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Je doporučováno střídání míst aplikace, další dávky je vhodné podávat vždy do opačné končetiny, než byla podána předchozí dávka.

Po podání Hib vakcín bylo popsáno vylučování kapsulárního polysacharidového antigenu do moče. Z toho důvodu nemusí mít v období 1 až 2 týdnů po očkování testy založené na detekci antigenu diagnostickou výpovědní hodnotu pro potvrzení suspektního onemocnění způsobeného Hib, mohou být falešně pozitivní.

INFANRIX Hib nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně.

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, ani výskyt křečí, SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) nebo výskyt nežádoucích účinků po podání vakcíny INFANRIX Hib v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny.

HIV infekce není kontraindikací očkování. Očkování imunodeficitních pacientů však nemusí vyvolat očekávanou odpověď.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 -72 hodin by se měly zvážit při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 28 . týdnů těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost.

Podobně jako u jakékoliv injekční aplikace se může po podání vakcíny INFANRIX Hib nebo i před ním vyskytnout vazovagální synkopa jako psychogenní reakce na injekční jehlu. Je důležité zajistit, aby při ev. mdlobě nedošlo k úrazu.

Protože prospěch očkování je v této skupině dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

INFANRIX Hib může být aplikován buď samostatně nebo současně s jinými vakcínami.

Různé vakcíny musí být aplikovány do různých míst. Nelze je mísit v jedné stříkačce.

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů na imunosupresivní terapii nebo u imunodeficitních pacientů nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6. Fertilita a těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou dostupná data.

Těhotenství

Jelikož vakcína INFANRIX Hib není určena k očkování dospělých, odpovídající údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství ani odpovídající reprodukční studie prováděné na zvířatech nejsou k dispozici.

Kojení

Jelikož vakcína INFANRIX Hib není určen k očkování dospělých, odpovídající údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během kojení ani odpovídající reprodukční studie prováděné na zvířatech nejsou k dispozici.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

INFANRIX Hib není určen k očkování dospělých. Proto nejsou tyto údaje uváděny.

4.8. Nežádoucí účinky

Klinické studie:

Základní očkovací schéma

a) V kontrolovaných klinických studiích byly aktivně monitorovány a zaznamenávány lokální (týkalo se místa vpichu) a systémové nežádoucí účinky, které se objevily po podání dávek základního očkování. Celkem bylo podáno 3 933 dávek.

Nejvíce nežádoucích účinků se projevilo do 48 hodin po očkování. Všechny symptomy odezněly bez následků.

Četnost nežádoucích účinků vztažená na dávku je definována následujícím způsobem:

Velmi časté: $\geq 1/10$
Časté: $\geq 1/100, < 1/10$
Méně časté: $\geq 1/1000, < 1/100$
Vzácné: $\geq 1/10000, < 1/1000$
Velmi vzácné: $< 1/10000$

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: otok menší než 2 cm, zarudnutí menší než 2 cm, bolest (malá nebo doprovázená pláčem/protestem na dotyk). Méně časté:

otok větší než 2 cm, zarudnutí větší než 2 cm, bolest (dítě pláče při pohybu paže/spontánní bolestivost).

Velmi

časté: atypická plačtivost.

Časté: horečka 38 °C a vyšší (měřeno v konečnicku).

Méně časté: horečka 39,5 °C a vyšší (měřeno v konečnicku).

Poruchy nervového systému

Velmi časté: neklid.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: průjem, ztráta chuti k jídlu.

Časté: zvracení.

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: spavost.

b) V kontrolovaných klinických studiích byly aktivně monitorovány neočekávané nežádoucí účinky po dobu 31 dní (den 0 – 30) po podání dávek základního očkování. Celkem bylo podáno 12 218 dávek.

Neočekávané nežádoucí účinky, u kterých je alepoň možná kauzální souvislost s očkováním, jsou následující:

Poruchy autonomního nervového systému

Vzácné: zvýšené pocení.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: únava.

Vzácné: malátnost.

Velmi vzácné: zvětšení břicha, edém, granulomatózní léze, bolest.

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: abnormální chůze, hypokineze.

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: enteritida, nadýmání, gastroenteritida.

Velmi vzácné: bolest břicha, zvýšená tvorba slin, bolest zubů.

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: žízeň.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: tvorba hematomů.

Psychiatrické poruchy

Časté: nervozita.

Méně časté: agitace, nespavost.

Velmi vzácné: apatie.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: infekce horních cest dýchacích.

Vzácné: infekce, zánět středního ucha.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: bronchitida.

Vzácné: kašel, dyspnoe, pneumonie, rinitida.

Velmi vzácné: faryngitida, stridor.

Poruchy kůže a podkoží

Vzácné: erytematózní vyrážka.

Velmi vzácné: erupce puchýřků, ekzém.

Oční poruchy

Velmi vzácné: konjunktivitida.

Přeočkování

a) V kontrolovaných klinických studiích byly aktivně monitorovány a zaznamenávány lokální (týkalo se místa vpichu) a systémové nežádoucí účinky, které se objevily po podání posilovací dávky. Celkem bylo podáno 2 196 dávek.

Většina nežádoucích účinků se projevila do 48 hodin po očkování. Všechny nežádoucí účinky odezněly bez následků.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: zarudnutí větší než 2 cm, otok menší než 2 cm, bolest (snesitelná nebo doprovázená pláčem/protest na dotyk), zarudnutí menší než 2 cm, lokální otok v místě vpichu (< 50 mm). Časté:

otok větší než 2 cm, lokální otok v místě vpichu (> 50 mm)*.

Méně časté: bolest (dítě pláče při pohybu paže/spontánní bolestivost), difúzní otok končetiny, do níž byla vakcína aplikována, někdy postihující i přilehlý kloub*.

Velmi časté: horečka vyšší než 38 °C (měřeno v konečniku), atypická plačtivost.

Méně časté: horečka vyšší než 39,5 °C,(měřeno v konečniku).

Poruchy nervového systému

Velmi časté: neklid.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: ztráta chuti k jídlu, průjem.

Časté: zvracení.

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: spavost.

b) V kontrolovaných klinických studiích byly aktivně monitorovány neočekávané nežádoucí účinky po dobu 31 dní (den 0 – 30) po podání posilovací dávky. Celkem bylo podáno 2 087 dávek.

Neočekávané nežádoucí účinky, u kterých je alespoň možná kauzální souvislost s očkováním, jsou následující:

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: otoky nohou, únava.

Poruchy nervového systému

Vzácné: závratě, abnormální chůze, hyperkineze.

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: obstipace, gastroenteritida.

Poruchy ucha a labyrintu

Vzácné: poruchy sluchu.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Vzácné: artritida.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: nespavost.

Vzácné: agitace, emocionální labilita, nervozita.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: infekce horních cest dýchacích.

Vzácné: virové infekce.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: erytematózní vyrážka.

Vzácné: dermatitida.

c) Po podání posilovací dávky vakcíny (celkem bylo podáno 2 087 dávek) byly méně často hlášeny křeče a febrilní křeče. Kauzální souvislost mezi těmito nežádoucími účinky a očkováním nebyla prokázána.

Postmarketingové sledování bezpečnosti:

Sledování bezpečnosti přípravku po registraci zahrnuje údaje získané po podání dávek základního očkování i po podání posilovací dávky.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Rozsáhlé otoky celé končetiny, do níž byla vakcína aplikována*.

Velmi vzácné: alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí.

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: křeče po 2 až 3 dnech po očkování, případy kolapsu nebo šokového stavu (hypotonicko-hyporesponsivní epizody).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených v ≤ 28 . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4).

*Děti, jimž byla v rámci základního očkování podána vakcína obsahující acelulární pertusovou složku, jsou pravděpodobně náchylnější ke vzniku otoků po podání posilovací dávky ve srovnání s dětmi, jimž byla v rámci základního očkování podána vakcína obsahující celobuněčnou pertusovou složku. Tyto nežádoucí účinky obvykle odezní v průměru do 4 dní.

4.9. Předávkování

Byly hlášeny případy náhodného předávkování vakcínou INFANRIX Hib. Předávkování nemělo žádné nežádoucí následky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bakteriální vakcíny. ATC kód: J07AG52.

Dále jsou uvedeny údaje pro jednotlivé složky vakcíny, získané v klinických studiích:

- DTPa komponenta:

Imunologické údaje:

Jeden měsíc po třetí dávce základního očkování provedeném vakcínou INFANRIX Hib mělo 98,9 - 99,9 % očkovaných dětí titer protilátek proti tetanu a difterii nejméně 0,1 IU./ml.

Po čtvrté dávce vakcíny INFANRIX Hib podané ve druhém roce života mělo 99,0 - 100 % očkovaných dětí titer protilátek proti tetanu a difterii nejméně 0,1 IU./ml.

Jeden měsíc po třetí dávce základního očkování byla protilátková odpověď na jednotlivé pertusové antigeny (PT, FHA a pertaktin) 97,1 - 98,9 %, 96,1- 98,3 % a 96,2 - 98,2 %.

Po čtvrté dávce vakcíny INFANRIX Hib podané ve druhém roce života byla protilátková odpověď na jednotlivé pertusové antigeny nejméně u 96,1 %, 95,8 % a 97,6 % očkovaných dětí.

Účinnost ochrany:

Účinnost ochrany DTPa složky vakcíny proti typické pertusi definované podle WHO (tj. 21 a více dní paroxysmálního kašle) byla doložena:

- v Německu v prospektivní zaslepené studii provedené s jedinci, kteří byli v domácnosti v kontaktu s pertusí (vakcinační schéma 3., 4. a 5. měsíc). Podle údajů získaných od osob, které byly v domácnosti v kontaktu s typickou pertusí, byla protektivní účinnost očkování 88,7 %.

- v Itálii, kde probíhala studie sponzorovaná NIH (vakcinační schéma 2., 4. a 6. měsíc). Účinnost vakcíny byla 84 %. V dalším sledování stejné skupiny dětí byla protektivní účinnost potvrzena ještě po 60 měsících po ukončení základního očkování, aniž by byla podána posilovací dávka.

- Hib komponenta:

Jeden měsíc po třetí dávce základního očkování provedeném vakcínou INFANRIX Hib byl u 92,5 - 95,6 % očkovaných dětí titer protilátek proti Hib vyšší než 0,15 µg/ml.

Po čtvrté dávce vakcíny INFANRIX Hib podané ve druhém roce života byl u 99,0 - 100 % očkovaných dětí titer protilátek proti Hib vyšší než 0,15 µg/ml a u 97,6 - 99,6 % očkovaných dětí byl titer protilátek proti Hib vyšší 1,0 µg/ml.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Nejsou pro vakcíny požadovány.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam všech pomocných látek

DTPa vakcína: hydroxid hlinitý, chlorid sodný, voda na injekci.
Lyofilizovaná Hib vakcína: monohydrát laktosy.

6.2. Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.
Vakcína musí být použita ihned po rekonstituci.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Vakcína musí být uchovávána v chladničce (2 °C - 8 °C).
Nesmí zmrznout. Vakcínu, která zmrzla, je nutno vyřadit z použití!
Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
Uchovávejte v původním obalu, aby byla vakcína chráněna před světlem.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Druh obalu

Lyofilizovanou Hib vakcínu tvoří bílá peleta umístěná ve skleněné lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a fialovým plastickým krytem.
DTPa vakcína je lehce zakalená suspenze v jednodávkových skleněných lahvičkách s pryžovou zátkou, kovovým uzávěrem a zeleným plastickým krytem nebo v předplněných skleněných injekčních stříkačkách.
Papírová skládačka.
Lahvičky a inj.stříkačky jsou vyrobeny z neutrálního skla typu I, splňují požadavky Evropského lékopisu.

Velikost balení

1 x 0,5 ml DTPa ve skleněné lahvičce + Hib lyofilizát ve skleněné lahvičce.

1 x 0,5 ml DTPa v předplněné skleněné inj.stříkačce + Hib lyofilizát ve skleněné lahvičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při delším uchovávání se vytváří bílý sediment a čirý supernatant, což není projevem znehodnocení vakcíny.

DTPa složku je nutné před použitím řádně protřepat, aby vznikla homogenní bílá zakalená suspenze.

DTPa vakcína i vakcína připravená k aplikaci musí být před použitím opticky zkontrolována na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a na netypické změny vzhledu.

Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce musí být vakcína vyřazena.

Vakcína se připravuje k použití tak, že se přidá plný obsah DTPa složky vakcíny do lahvičky s lyofilizovanou Hib složkou. Směs obou vakcín je nutno řádně roztřepat, dokud nedojde k úplnému rozpuštění lyofilizátu. **Po rozpuštění je třeba vakcínu okamžitě aplikovat.**

Rekonstituovaná vakcína je trochu hrubší suspenze než je kapalná součást vakcíny (DTPa složka) před rekonstitucí. Jde o normální jev, který nikterak neomezuje použitelnost vakcíny.

Pokud by vakcína měla jiný/é vzhled/zbarvení, je nutné ji znehodnotit.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

59/312/98-C

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.11.1998/25.4.2007

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

23.5.2012