

## Příloha č. 2 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls16744/2009

### SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

#### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

##### **INFANRIX**

Vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární)

Injekční suspenze

#### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Jedna dávka vakcíny (0,5 ml) obsahuje tyto léčivé látky:*

Diphtheriae anatoxinum*	≥ 30 IU
Tetani anatoxinum*	≥ 40 IU
Pertussis anatoxinum* (PT)	25 mikrogramů
Pertussis haemagglutininum filamentosum* (FHA)	25 mikrogramů
Pertactinum* (69kD)	8 mikrogramů

\* adsorbováno na hydroxid hlinitý celkem: 0,5 miligramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

INFANRIX obsahuje difterický anatoxin, tetanický anatoxin a tři purifikované pertusové antigeny: pertusový anatoxin (PT), filamentový hemagglutinin (FHA) a protein zevní membrány 69 kD (pertaktin). Všechny složky jsou adsorbované na soli hliníku. Vakcína je naředěna fyziologickým roztokem.

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 inaktivací formaldehydem. PT je ireverzibilně detoxikován.

INFANRIX odpovídá požadavkům SZO pro výrobu biologických přípravků a očkovacích látek proti difterii a tetanu. Při výrobě nejsou použity žádné materiály lidského původu.

#### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Popis přípravku: bílá opalescentní suspenze.

#### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

##### 4.1. Terapeutické indikace

INFANRIX je určen k aktivní imunizaci dětí od věku 2 měsíců proti difterii, tetanu a dávivému kašli (pertusse) a k přeočkování dětí, které již byly očkovány třemi nebo čtyřmi dávkami buď acelulární (DTPa), nebo celobuněčné (DTPw) vakcíny.

## **4.2. Dávkování a způsob podání**

### **Dávkování**

Jedna dávka kombinované vakcíny je 0,5 ml.

Základní očkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli se provádí u dítěte v době od započatého devátého týdne života třemi dávkami očkovací látky v intervalech nejméně jednoho měsíce mezi dávkami (např. měsíc 2, 3, 4 ; měsíc 3, 4, 5 a měsíc 2, 4, 6). Čtvrtá dávka základního očkování se podává nejméně 6 měsíců po podání třetí dávky základního očkování, nejpozději však před dovršením 18. měsíce věku dítěte.

Přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli se provede od dovršení pátého do dovršení šestého roku života dítěte.

Další přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli s acelulární pertusovou složkou spolu s aplikací páté dávky inaktivované očkovací látky proti přenosné dětské obrně se provede od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte. Pro děti očkované proti tetanu mezi 10. a 11. rokem se přeočkování provádí od dovršení 25 let do dovršení 26 let věku. Další přeočkování proti tetanu se provede 10 až 15 let po předchozím přeočkování.

### **Způsob podání**

INFANRIX 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.

Jedincům s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve se musí INFANRIX podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. V takovém případě se má na místo vpichu přiložit na dobu nejméně dvou minut tlakový obvaz (bez mnutí a otírání).

## **4.3. Kontraindikace**

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

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

Vakcína INFANRIX nesmí být aplikována jedincům se známou přecitlivělostí na léčivé látky nebo na kteroukoliv jinou složku vakcíny, ani jedincům, u kterých došlo k projevům přecitlivělosti při předchozí aplikaci vakcíny INFANRIX, vakcíny proti difterii a tetanu nebo DTPw (celobuněčné vakcíny proti difterii, tetanu a dávivému kašli).

Aplikace vakcíny INFANRIX je kontraindikována u dětí, u nichž se do sedmi dní 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 a tetanu.

## **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny INFANRIX musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za překážku v očkování.

Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcín obsahujících DTPa nebo DTPw složky k některé z dále popsanych reakcí, je nutné řádně zvážít 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 reakce 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  $\geq 40,5$  °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  $\geq 3$  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 dávivému kašli, dokud se jejich stav nekoriguje či nestabilizuje. Rozhodnutí o podání vakcíny proti pertusi musí být provedeno individuálně po pečlivém zvážení prospěchu a možných rizik očkování.

Výskyt febrilních křečí nebo v rodině se vyskytující stavy s křečemi nejsou považovány za kontraindikace.

HIV infekce není kontraindikací očkování.

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

INFANRIX 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.

Nemocným s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína INFANRIX aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání u nich může dojít ke krvácení.

INFANRIX nesmí být v žádném případě aplikován intravenózně.

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  $\leq 28$ . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost. Protože prospěch očkování je v této skupině dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

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

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

INFANRIX může být aplikován buď samostatně, nebo současně s jinými vakcínami, ale do různých míst.

INFANRIX může být mísen v téže injekční stříkačce pouze s vakcínou HIBERIX. Ostatní vakcíny musí být aplikovány do různých míst, nelze je mísit v jedné injekční stříkačce.

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

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Fertilita**

Nejsou dostupná data

##### **Těhotenství**

Jelikož vakcína INFANRIX 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 není určena 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 není určen k očkování dospělých, proto nejsou tyto údaje uváděny.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

##### **Klinické studie:**

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích získaných u více než 11400 subjektů.

Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce vakcíny INFANRIX pozorována vyšší reaktogenita v místě vpichu a častější horečka než po základním očkování.

Četnost nežádoucích účinků vztažená na dávku je definována následujícím způsobem:

Velmi časté:	$\geq 1/10$
Časté:	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté:	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Vzácné:	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Velmi vzácné:	$< 1/10\ 000$

##### Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: lymfadenopatie<sup>1</sup>

##### Poruchy metabolismu a výživy

Časté: nechutenství<sup>2</sup>

##### Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost

Časté: neklid<sup>2</sup>, atypická plačtivost

##### Poruchy nervového systému

Velmi časté: spavost  
Méně časté: bolest hlavy<sup>1</sup>

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: kašel<sup>1</sup>, zánět průdušek<sup>1</sup>

#### Gastrointestinální poruchy

Časté: gastrointestinální poruchy jako průjem a zvracení

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: svědění  
Méně časté: vyrážka  
Vzácně: kopřivka

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: zarudnutí, otok v místě aplikace injekce ( $\leq 50$  mm), horečka  $\geq 38,0$  °C,  
Časté: bolest<sup>2</sup>, otok v místě aplikace injekce ( $> 50$  mm)<sup>3</sup>  
Méně časté: reakce v místě vpichu, včetně zatvrdnutí, únava<sup>1</sup>, horečka  $\geq 39,1$  °C, difúzní otok končetiny po podání injekce, někdy postihující přilehlý kloub<sup>3</sup>

### **Postmarketingové sledování:**

#### Poruchy krve a lymfatického systému

trombocytopenie<sup>4</sup>

#### Poruchy imunitního systému

Alergické reakce, včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí

#### Poruchy nervového systému

Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda), křeče (s nebo bez horečky) během 2 až 3 dnů po očkování

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Apnoe [viz bod 4.4 pro apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených ve  $\leq 28$ . týdnu těhotenství)].

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Angioneurotický edém

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>hlášeno pouze po posilovací dávce

<sup>2</sup>velmi časté pro posilovací dávku vakcíny

<sup>3</sup>U dětí očkovanych v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkoványými v rámci základní imunizace celobuněčnými vakcínami. Výskyt otoků v místě aplikace injekce ( $> 50$  mm) a difúzních otoků může být častější (velmi častý, resp. častý), když se podává posilovací dávka mezi 4 a 6 roky. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny.

<sup>4</sup>hlášené s D a T vakcínami

#### 4.9. Předávkování

V průběhu postmarketingového sledování byly hlášeny případy náhodného předávkování. Nežádoucí účinky, pokud byly hlášeny, nebyly specifické, ale odpovídaly nežádoucím účinkům hlášeným po normálním očkování.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: bakteriální vakcíny. ATC kód: J07AJ52.

#### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

##### Imunitní odpověď po základním očkování vakcínou INFANRIX

Jeden měsíc po ukončení základního třídávkového očkovacího schématu během prvních šesti měsíců života je u více než 99 % všech očkováných dětí hodnota titru protilátek proti difterii a tetanu vyšší než 0,1 mj/ml. V klinických studiích je protilátková odpověď proti acelulárním pertusovým složkám (PT, FHA a pertaktinu) patrná u více než 95 % očkováných.

##### Imunitní odpověď po podání posilovací dávky vakcíny INFANRIX

Po aplikaci čtvrté dávky vakcíny ve druhém roce života (v 13-24 měsících) se vytvořily u všech dětí primárně očkováných vakcínou INFANRIX protilátky proti difterii a tetanu s hodnotou vyšší než 0,1 mj/ml.

Protilátková odpověď na pertusové antigeny po čtvrté dávce byla patrná u více než 96 % z celkového počtu očkováných dětí.

##### Účinnost ochrany po očkování vakcínou INFANRIX:

Účinnost ochrany vakcíny INFANRIX proti typické pertusi definované podle WHO (tj.  $\geq 21$  dní paroxysmálního kašle s laboratorním ověřením původce) byla doložena:

- v Německu v prospektivní zaslepené studii provedené s jedinci, kteří byli v domácnosti v kontaktu s pertusí (měsíc 3, 4 a 5 očkovacího schématu). Na základě údajů získaných od osob, které byly v domácnosti v kontaktu s typickou pertusí, byla protektivní účinnost očkování 88,7 %. Ochrana proti laboratorně potvrzené mírné formě nemoci, definované jako více než 14 dní jakéhokoliv typu kašle, byla 73 % a 67 % pro onemocnění definované jako 7 dní a více jakéhokoliv typu kašle.
- v Itálii, kde probíhala studie účinnosti sponzorovaná NIH (měsíc 2, 4 a 6 očkovacího schématu). Účinnost vakcíny byla 84%. Když byla definice pertuse rozšířena tak, že zahrnovala klinicky mírnější případy s ohledem na typ a trvání kašle, byla účinnost vakcíny INFANRIX 71% pro onemocnění s více než 7 dny trvajícím jakýmkoliv kašlem a 73% pro onemocnění s více než 14 dní trvajícím jakýmkoliv kašlem.

#### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

#### 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, specifické toxicity a kompatibility součástí vakcíny neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Hydroxid hlinitý, polysorbát 80, formaldehyd max. 0,25 µg, chlorid sodný, voda na injekci.

### **6.2. Inkompatibility**

Vakcína nesmí být mísená s jinými vakcínami v jedné injekční stříkačce s výjimkou vakcíny HIBERIX.

### **6.3. Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti je vyznačená na obalu.

Při uchovávání při teplotě +2 °C až +8 °C je doba použitelnosti 3 roky.

### **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 v původním obalu, aby byla vakcína chráněna před světlem.

Vakcína musí být aplikována okamžitě po otevření lahvičky.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

#### **Druh obalu**

INFANRIX je lehce zakalená bílá suspenze ve skleněných lahvičkách uzavřených kovovým uzávěrem a pryžovou zátkou nebo předplněných skleněných injekčních stříkačkách.

Při delším uchovávání se vytváří bílý sediment a čirý supernatant.

Lahvičky a stříkačky jsou vyrobeny z neutrálního skla typu I, splňují požadavky Evropského lékopisu.

#### **Velikost balení:**

1 předplněná injekční stříkačka

10 předplněných injekčních stříkaček

25 předplněných injekčních stříkaček

50 předplněných injekčních stříkaček

1 předplněná injekční stříkačka + 1 jehla

10 předplněných injekčních stříkaček + 10 jehel

25 předplněných injekčních stříkaček + 25 jehel

50 předplněných injekčních stříkaček + 50 jehel

1 injekční lahvička

10 injekčních lahviček

25 injekčních lahviček

50 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Vakcína musí být před použitím protřepána, aby vznikla homogenní bílá suspenze a opticky zkontrolována na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a na netypické změny vzhledu. Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce musí být vakcína vyřazena.

Jak je uvedeno v odstavci 6.2 Inkompatibility, může se INFANRIX mísit s vakcínou HIBERIX. V tomto případě se rozpouštědlo dodávané v balení vakcíny HIBERIX nahrazuje přípravkem INFANRIX.

S takto připravenou směsí se zachází stejně jako s vakcínou INFANRIX.

Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál **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. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

59/497/99 - C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

14.7.1999 / 6.3.2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6.3.2013