

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 mikrogramů	10 mikrogramů 20-40

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 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 kondenzaci s tetanickým anatoxinem 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 dětí od stáří 2 měsíců proti difterii, tetanu, pertusi (DTP) a Hib.

INFANRIX Hib nechrání před onemocněním 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 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 má být v souladu s 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 dáivému 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. Každá dávka má být aplikována do různých míst.

4.3. Kontraindikace

Vakcína **INFANRIX Hib** nesmí být aplikována jedincům se závažným akutním horečnatým onemocněním, se známou přecitlivělostí na léčivé látky nebo na kteroukoliv jinou složku vakcíny, ani jedincům, u kterých došlo k projevům přecitlivělosti při předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi nebo proti Hib.

Aplikace vakcíny **INFANRIX Hib** 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 dále očkovat jen vakcínami proti záškrtu, tetanu a Hib vakcínou.

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 provést klinické vyšetření očkovaného.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny **INFANRIX Hib** musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci.

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 dáivého 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.

Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit prospěch a riziko imunizace vakcínou **INFANRIX Hib** nebo její odklad u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy.

Podobně jako u jiných vakcín musí být pro případ rozvoje anafylaktického šoku po podání vakcíny **INFANRIX Hib** vždy k okamžité dispozici odpovídající terapie. Z tohoto důvodu musí zůstat očkovaní 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.

INFANRIX Hib je, podobně jako všechny ostatní DTP vakcíny, určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Každá dávka má být aplikována do jiného místa.

Občas dochází u osob očkovaných Hib vakcínou k vylučování antigenu kapsulárního polysacharidu močí. Detekce antigenu tedy nemusí mít diagnostickou hodnotu u suspektního onemocnění Hib po dobu 7 až 14 dní po očkování Hib vakcínou.

INFANRIX Hib nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně.

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, 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 když se podávají dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 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.

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. Těhotenství a kojení

INFANRIX Hib není určen k očkování dospělých. Odpovídající údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství a 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 vakcinaci. Všechny symptomy odezněly bez následků.

WHO definuje termíny vyjadřující četnost nežádoucích účinků následovně:

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: $< 1/10000$

Lokální reakce po podání:

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

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

Celkové a jinde nezařazené poruchy:

Velmi časté: atypický pláč.

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

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

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: neklid.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: průjem, ztráta chuti k jídlu.

Časté: zvracení.

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: ospalost.

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

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

Poruchy autonomního nervového systému:

Vzácné: zvýšené pocení.

Celkové a jinde nezařazené poruchy:

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, insomnie.

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: pharyngitida, 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.

Nejvíce nežádoucích účinků se projevilo do 48 hodin po vakcinaci. Všechny nežádoucí účinky odezněly bez následků.

Lokální reakce po podání:

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*.

Celkové a jinde nezařazené poruchy:

Velmi časté: horečka vyšší než 38 °C (měřeno rektálně), atypický pláč.

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

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: neklid.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: ztráta chuti k jídlu, průjem.

Časté: zvracení.

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: ospalost.

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

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

Celkové a jinde nezařazené poruchy:

Vzácné: otoky nohou, únava.

Poruchy nervového systému:

Vzácné: závratě, abnormální chůze, hyperkineze.

Gastrointestinální poruchy:

Vzácné: obstipace, gastroenteritida.

Ušní a vestibulární poruchy:

Vzácné: poruchy sluchu.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Vzácné: artritida.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: insomnie.

Vzácné: agitace, emocionální labilita, nervozita.

Poruchy imunitního systému:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích.

Vzácné: virové infekce.

Poruchy kůže a podkoží:

Méně časté: erytematózní vyrážka.

Vzácné: dermatitida.

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

Postmarketinkové sledování bezpečnosti:

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

Lokální reakce po podání:

Rozsáhlé otoky celé končetiny, do níž byla vakcína aplikována.

Celkové a jinde nezařazené poruchy:

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-hyproresponzivní 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 do 4 dní.

4.9. Předávkování

Byly hlášeny případy náhodného předávkování vakcínou **INFANRIX Hib**. Předávkování nemělo vliv na zdraví dítěte.

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 až 99,9 % očkovaných dětí titr protilátek proti tetanu a difterii nejméně 0,1 IU./ml.

Po čtvrté dávce vakcíny **INFANRIX Hib** podané ve druhém roce života mělo 99,0 až 100 % očkovaných dětí titr 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 až 98,9 %, 96,1 až 98,3 % a 96,2 až 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 (t.j. 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 až 95,6 % očkovaných dětí titr protilátek proti Hib vyšší než 0,15 $\mu\text{g/ml}$.

Po čtvrté dávce vakcíny **INFANRIX Hib** podané ve druhém roce života byl u 99,0 až 100 % očkovaných dětí titr protilátek proti Hib vyšší než 0,15 $\mu\text{g/ml}$ a u 97,6 až 99,6 % očkovaných dětí byl titr protilátek proti Hib vyšší než 1,0 $\mu\text{g/ml}$.

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

2 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

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 změnu vzhledu. Jestliže vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

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. REGISTRACNÍ ČÍSLO

59/312/98-C

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.11.1998 / 29.6. 2011

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

29.6. 2011