

Příloha č. 3 c) k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls34624/2007 a přílohy k rozhodnutí o změně registrace sp.zn. sukls11422/2005; sukls25879/2007; sukls2699/2008; sukls58252/2008; sukls66313/2009; sukls162242/2009

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### INFANRIX-IPV+Hib

(DTPa-IPV: předplněná stříkačka, Hib: lahvička)

#### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INFANRIX-IPV+Hib

prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze.

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

#### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka vakcíny (0.5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum <sup>1</sup>	nejméně 30 IU
Tetani anatoxinum <sup>1</sup>	nejméně 40 IU
<i>Antigeny Bordetellae pertussis:</i>	
Pertussis anatoxinum <sup>1</sup>	25 µg
Pertussis haemagglutininum filamentosum <sup>1</sup>	25 µg
Pertussis membranae externae proteinum <sup>1</sup>	8 µg
Virus poliomyelitis inactivatum:	
typus 1 (kmen Mahoney) <sup>2</sup>	40 D jednotek antigenu
typus 2 (kmen MEF-1) <sup>2</sup>	8 D jednotek antigenu
typus 3 (kmen Saukett) <sup>2</sup>	32 D jednotek antigenu
<i>Haemophilus influenzae typus b polysaccharidum</i> (Polyribosylribitolu phosphas)	10 µg
conj. cum anatox. tetanico jako nosný protein	přibližně 30 µg
<sup>1</sup> Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý	0,5 miligramů Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> Kultivováno na buňkách VERO	

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze.

Složky vakcíny proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) a poliomyelitidě (inaktivovaná) (DTPa-IPV) tvoří bílou zakalenou suspenzi.

Lyofilizovaná složka vakcíny proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) je bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

INFANRIX-IPV+Hib je indikován k aktivní imunizaci dětí od 2 měsíců věku proti difterii, tetanu, pertusi, poliomyelitidě a onemocnění způsobenému *Haemophilus influenzae* typu b.

INFANRIX-IPV+Hib není vhodný k očkování osob starších 36 měsíců.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Základní očkovací schéma:

Základní očkovací schéma spočívá v podání dvou nebo tří dávek podaných podle oficiálních doporučení. Nejnižší věk, kdy je možné podat první dávku, jsou 2 měsíce. Mezi jednotlivými dávkami základního očkování musí být interval nejméně čtyř týdnů.

##### Přeočkování:

Po základním očkování provedeném dvěma dávkami vakcíny INFANRIX-IPV+Hib se musí posilovací dávka podat nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky. Upřednostňuje se podání mezi 11. až 13. měsícem věku dítěte.

Po základním očkování provedeném třemi dávkami vakcíny se musí podat posilovací dávka konjugované Hib vakcíny (monovalentní nebo kombinované). Doba podání posilovací dávky konjugované Hib vakcíny má být v souladu s oficiálními doporučeními. Jako posilovací dávka se může použít INFANRIX-IPV+Hib, pokud je podání dalších antigenů ve stejnou dobu ve shodě s oficiálními doporučeními.

INFANRIX-IPV+Hib lze podat jako posilovací dávku u dětí, které předtím byly očkovány jinými vakcínami obsahujícími DTP, polio a Hib antigeny.

#### Způsob podání

INFANRIX-IPV+Hib je určen k hluboké intramuskulární aplikaci do anterolaterální části stehna.

Je vhodné aplikovat každou následnou dávku do druhé končetiny.

Subjektům s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve se musí INFANRIX-IPV+Hib podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. V případě, že ke krvácení došlo, má na místo vpichu být přiložen na dobu nejméně 2 minut tlakový obvaz bez škrtidla.

INFANRIX-IPV+Hib nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo neomycin, polymyxin a polysorbát 80.

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

INFANRIX-IPV+Hib je kontraindikován u dětí, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie.

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro vzácný případ rozvoje anafylaktického šoku vždy a okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující DTP složky k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcíny, která obsahuje pertusovou složku.

- Teplota  $\geq 40,0$  °C (rektálně) 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.

Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika, zvláště pokud tyto reakce nejsou spojovány s trvalými následky. Podle dostupných klinických údajů je u vakcín s acelulární pertusovou složkou riziko výskytu takových reakcí menší, než u vakcín obsahujících celobuněčnou pertusovou složku.

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

Hib složka vakcíny nechrání proti onemocněním vyvolaným jinými sérotypy *Haemophilus influenzae* než typu b ani proti meningitidě způsobené jinými mikroorganismy.

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze a v rodinné anamnéze se vyskytující nežádoucí účinky po podání DTP, IPV a/nebo Hib vakcín nepředstavují kontraindikaci pro očkování vakcínou INFANRIX-IPV+Hib.

Infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV) se nepovažuje za kontraindikaci pro očkování vakcínou INFANRIX-IPV+Hib.

U imunosuprimovaných pacientů, tj. u pacientů dostávajících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunitní odpovědi.

Po podání Hib vakcín bylo popsáno vylučování kapsulárního polysacharidového antigenu do moče. Z toho důvodu je v období 1 až 2 týdnů po vakcinaci možné získat falešně pozitivní výsledky testů na antigen.

Aplikace vakcíny INFANRIX-IPV+Hib by se měla zaznamenat do pacientova Mezinárodního očkovacího průkazu.

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  $v \leq 28$ . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost.

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

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

Pokud se má vakcína INFANRIX-IPV+Hib podat současně s jinými injekčními vakcínami, mají se tyto vakcíny aplikovat vždy do různých míst.

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 Těhotenství a kojení

Vzhledem k tomu, že INFANRIX-IPV+Hib není určen k očkování dospělých, nejsou údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství a laktace k dispozici.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie

Niže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích získaných u více než 3500 subjektů.

Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce INFANRIX-IPV+Hib pozorována vyšší reaktogenita v místě vpichu a 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:	( $< 1/10\ 000$ )

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí sestupné závažnosti.

##### Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: lymfadenopatie

##### Poruchy nervového systému

Velmi časté: somnolence

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: zánět průdušek, kašel, vodnatý výtok z nosu

##### Gastrointestinální poruchy

Časté: průjem, zvracení

##### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: kopřivka, vyrážka

Vzácné: svědění, zánět kůže

##### Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: nechutenství

### Infekce a infestace

Méně časté: zánět horních cest dýchacích

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: horečka ( $\geq 38,0$  °C), reakce v místě vpichu jako bolest a zarudnutí, otok v místě aplikace injekce ( $\leq 50$  mm)

Časté: reakce v místě vpichu, včetně zatvrdnutí, otok v místě aplikace injekce ( $\leq 50$  mm)<sup>1</sup>

Méně časté: difúzní otok končetiny po podání injekce, někdy postihující přilehlý kloub<sup>1</sup>, horečka<sup>2</sup>  $> 39,5$  °C, únava

### Psychiatrické poruchy

Velmi časté: neobvyklý pláč, podrážděnost, neklid

- Postmarketinkové sledování

### Poruchy nervového systému

Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda), křeče (s horečkou nebo bez horečky).

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Apnoe<sup>3</sup> [viz bod 4.4 pro apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených v  $\leq 28$ . týdnu těhotenství)].

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Angioneurotický edém<sup>3</sup>

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována, puchýřky v místě aplikace injekce<sup>3</sup>

### Poruchy imunitního systému

Alergická reakce (včetně anafylaktických<sup>3</sup> a anafylaktoidních reakcí)

<sup>1</sup>U dětí očkovanych v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkoványi celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny.

<sup>2</sup>Časté u posilovací dávky

<sup>3</sup>hlášené s GSK očkovacími látkami obsahujícími DTPa

## **4.9 Předávkování**

Není relevantní.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: bakteriální a virové vakcíny, kombinované. ATC kód J07CA06.

Výsledky klinických studií pro jednotlivé složky vakcíny jsou shrnuty dále v následujících tabulkách:

**Podíl subjektů v procentech, které měly titry protilátek  $\geq$  stanovenému limitu po základním očkování INFANRIX-IPV+Hib:**

<b>Protilátky (stanovený limit)</b>	<b>3-5 měsíce N= 86 (1 studie) %</b>	<b>1.5-3.5-6 měsíce N= 62 (1 studie)- %</b>	<b>2-3-4 měsíce N= 337 (3 studie) %</b>	<b>2-4-6 měsíce N= 624 (6 studií) %</b>	<b>3-4-5 měsíce N= 127 (2 studie) %</b>	<b>3-4.5-6 měsíce N=198 (1 studie) %</b>
<b>Anti-diphtheria (0,1 IU/ml)*</b>	94,1	100	98,8	99,3	94,4	99,5
<b>Anti-tetanus (0,1 IU/ml)*</b>	100,0**	100	99,7	99,8	99,2	100
<b>Anti-PT (5 EL,U/ml)</b>	99,5**	100	99,4	100	98,4	100
<b>Anti-FHA (5 EL,U/ml)</b>	99,7**	100	100	100	100	100
<b>Anti-PRN (5 EL,U/ml)</b>	99,0**	100	100	100	100	100
<b>Anti-Polio type 1 (1/8 ředění)*</b>	93,0	ND	99,1	99,5	100	100
<b>Anti-Polio type 2 (1/8 ředění)*</b>	95,3	ND	95,7	99,0	99,2	100
<b>Anti-Polio type 3 (1/8 ředění)*</b>	98,8	ND	100	100	99,2	99,4
<b>Anti-PRP (Hib) (0,15 µg/ml)*</b>	83,7	100	98,5	98,5	100	98,4
<b>Anti-PRP (Hib) (1,0 µg/ml)</b>	51,2	87,1	68,5	76,0	97,6	81,2

\* hladina uznávaná jako protektivní

\*\* výsledky po 2. dávce ve studiích, kde DTPa-HB-IPV/Hib byly podány ve schématu ve věku 3, 5 a 11 měsíců

**Podíl subjektů v procentech, které měly titry protilátek  $\geq$  stanovenému limitu po posilovací dávce INFANRIX-IPV+Hib**

<b>Protilátky (stanovený limit)</b>	<b>Posilovací dávka v 11/12 měsících věku po 3-5 měsících od základního očkování N=184 (1 studie)</b>	<b>Posilovací dávka během druhého roku věku po 3 dávkách základního očkování N= 1326 (9 studií)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Anti-diphtheria (0,1 IU/ml) *</b>	100	99,8
<b>Anti-tetanus (0,1 IU/ml) *</b>	99,9**	99,9
<b>Anti-PT (5 EL.U/ml)</b>	99,9**	99,7
<b>Anti-FHA (5 EL.U/ml)</b>	99,9**	100
<b>Anti-PRN (5 EL.U/ml)</b>	99,5**	99,9
<b>Anti-Polio typ 1 (1/8 ředění) *</b>	99,4	99,9
<b>Anti-Polio typ 2 (1/8 ředění) *</b>	100	100

<b>Anti-Polio typ 3</b> (1/8 ředění) *	99,4	100
<b>Anti-PRP (Hib)</b> (0,15 µg/ml) *	100	100
<b>Anti-PRP (Hib)</b> (1,0 µg/ml) *	96,7	99,2

\* hladina uznávaná jako protektivní

\*\* výsledky po 3. dávce ve studiích, kde DTPa-HB-IPV/Hib byly podány ve schématu dle věku 3, 5 a 11 měsíců

Účinnost GlaxoSmithKline Hib složky (kombinované s DTPa, DTPa-IPV nebo DTPa-HBV-IPV) byla a nadále bude průběžně ověřována v rozsahlé postmarketinkové studii prováděné v Německu. V průběhu 4,5 letého období po základním očkování byla účinnost DTPa/Hib nebo DTPa-IPV/Hib vakcín 96,7 % po úplném základním očkování a 98,5 % po přeočkování (bez ohledu na základní očkování). V průběhu 3 letého sledovacího období byla účinnost hexavalentních vakcín 92,8 % po úplném základním očkování a 100 % po přeočkování.

## 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

Lyofilizovaná Hib složka:

Laktóza

Tekutá komponenta DTPa-IPV:

Chlorid sodný/kultivační medium M 199-H (jako stabilizátor obsahující aminokyseliny, minerální soli, vitaminy a jiné látky)

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

### 6.2 Inkompatibility

INFANRIX -IPV+Hib nesmí být mísen s jinými vakcínami nebo léčivými přípravky ve stejné injekční stříkačce.

### 6.3 Doba použitelnosti

Před rekonstitucí je doba použitelnosti suspenze v předplněné injekční stříkačce vakcíny 36 měsíců.

Po rekonstituci se má vakcína ihned aplikovat. Pokud ji nelze aplikovat ihned, je za čas a podmínky uchovávání před aplikací zodpovědný ten, kdo vakcínu aplikuje. Běžně se vakcína nemá uchovávat déle než 8 hodin při teplotě +2 °C až +8 °C (v chladničce).

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Prášek v lahvičce (sklo typu I) s butylpryžovou zátkou.  
0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístem a uzavírací zátkou (butylpryžová zátká). Velikost balení: 1, 10, 20, 25, 40, 50 a 100 dávek, s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechna registrovaná balení.

#### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci**

V lahvičce obsahující DTPa-IPV suspenzi se při uchovávání může vytvořit bílý sediment a čirý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Obsah lahvičky musí být dobře protřepán, aby vznikla homogenní zakalená bílá suspenze. DTPa-IPV suspenze, Hib prášek a rekonstituovaná vakcína musí být vizuálně zkontrolovány na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcína se připravuje k použití tak, že se přidá plný obsah lahvičky obsahující suspenzi DTPa-IPV do lahvičky obsahující prášek Hib. Vzniklá suspenze se má ihned aplikovat.  
Úplný návod na rekonstituci vakcíny je následující:

1. Protřepejte obsah lahvičky obsahující suspenzi DTPa-IPV.
2. Nasaďte jehlu na prázdnou injekční stříkačku a natáhněte do ní suspenzi DTPa-IPV.
3. Injikujte plný obsah stříkačky do lahvičky s práškem Hib.
4. Hib lahvičku se stále zasunutou jehlou řádně protřepejte a zkontrolujte, zda se obsah úplně rozpustil.
5. Natáhněte plný obsah směsi zpět do injekční stříkačky.
6. Sejměte a vyřaďte první jehlu. Nahradejte ji druhou jehlou a aplikujte vakcínu.
7. Pokud není vakcína aplikovaná ihned, suspenze se má znovu řádně protřepat před použitím.

Nepoužitá vakcína nebo odpadní materiál se má zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

59/101/05-C

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

6.4.2005 / 18.5.2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

26.5.2010