

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Infanrix hexa, prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (acelulární komponenta) (Pa), hepatitidě B (rDNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná).

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci jedna dávka (0.5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum <sup>1</sup>	ne méně než 30 IU
Tetani anatoxinum <sup>1</sup>	ne méně než 40 IU
Antigeny <i>Bordetelly pertussis</i> :	
Pertussis anatoxinum <sup>1</sup>	25 mikrogramů
Haemagglutininum filamentosum <sup>1</sup>	25 mikrogramů
Pertactinum <sup>1</sup>	8 mikrogramů
Antigenum tegiminis hepatitidis B <sup>2,3</sup>	10 mikrogramů
Virus poliomyelitis (inaktivovaný)	
typus 1 (kmen Mahoney) <sup>4</sup>	40 D jednotek antigenu
typus 2 (kmen MEF-1) <sup>4</sup>	8 D jednotek antigenu
typus 3 (kmen Saukett) <sup>4</sup>	32 D jednotek antigenu
<i>Haemophilus influenzae</i> typus b polysaccharidum (polyribosylribitolu phosphas) <sup>3</sup>	10 mikrogramů
conjugata cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem	20-40 mikrogramů
<sup>1</sup> adsorbováno na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligramů Al
<sup>2</sup> vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinkových buněk ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	
<sup>3</sup> adsorbováno na fosforečnan hlinitý (AlPO <sub>4</sub> )	0,32 miligramů Al
<sup>4</sup> pomnoženo na VERO buňkách	

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární), hepatitidě B a poliomyelitidě (inaktivovaná) (DTPa-HBV-IPV) je bílá zakalená suspenze. Lyofilizovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) je bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dávkování*

## Základní očkovací schéma

Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) nebo dvou dávek (například ve 3. a 5. měsíci). Mezi jednotlivými dávkami musí být interval nejméně 1 měsíc.

Podle Rozšířeného programu imunizace (Expanded Program on Immunisation) lze k očkování použít i schéma, kdy se vakcína podává v 6., 10. a 14. týdnu věku; může však být použito pouze tehdy, pokud byla při narození provedena vakcinace proti hepatitidě B.

Je nutné respektovat místně platné směrnice o očkování proti hepatitidě B.

Jestliže je při narození podána první dávka vakcíny proti hepatitidě B, může být od věku 6 týdnů k podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B použita vakcína Infanrix hexa. Pokud se druhá dávka vakcíny proti hepatitidě B podává před dosažením tohoto věku, je nutné použít monovalentní vakcínu proti hepatitidě B.

## Přeočkování

Po očkování 2 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 3. a 5. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 11. až 13. měsícem věku dítěte.

Po očkování 3 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání před 18. měsícem věku dítěte.

Posilovací dávky by se měly podat podle místních doporučení, ale minimálně musí být podána vakcína s konjugovanou Hib složkou.

O podání vakcíny Infanrix hexa jako posilovací dávky lze uvažovat, pokud její složení vyhovuje oficiálním doporučením.

## *Pediatrická populace*

Infanrix hexa není určen k očkování dětí starších 36 měsíců.

## *Způsob podání*

Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Je vhodné aplikovat jednotlivé dávky do různých míst.

## **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin a polymyxin.

Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib.

Infanrix hexa 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 musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti záškrtu-tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa 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**

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 vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují:

Teplota  $\geq 40,0$  °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 trvajícím  $\geq 3$  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.

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

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

Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Infanrix hexa aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení.

Infanrix hexa nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně.

Infanrix hexa nechrání proti infekci vyvolané jinými patogeny než jsou *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitidy B, poliovirus nebo *Haemophilus influenzae* typu b. Nicméně, lze předpokládat, že očkování ochrání i proti infekci hepatitidou D, protože se hepatitida D (vyvolaná delta agens) při absenci infekce hepatitidy B nevyskytuje.

Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkovaných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď (viz bod 5.1).

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt febrilních křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny Infanrix hexa. Očkované jedince, u nichž se v anamnéze febrilní křeče vyskytly, je třeba pečlivě sledovat, protože se tyto nežádoucí účinky mohou během 2 až 3 dnů po vakcinaci objevit.

Infekce HIV nepředstavuje kontraindikaci pro vakcinaci. U imunosuprimovaných pacientů nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunitní odpovědi.

Protože se kapsulární polysacharidový antigen Hib vylučuje do moče, může být v období 1 až 2 týdnů po vakcinaci pozitivní test na průkaz kapsulárního polysacharidu Hib v moči. V tomto období je proto třeba k průkazu Hib infekce použít jiné testy.

Při současném podávání Infanrixu hexa s Prevenarem (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) by si lékař měl být vědom skutečnosti, že v klinických studiích byla febrilní reakce při této kombinaci častější než při podávání samotného Infanrixu hexa. Většinou se jednalo o reakce středně závažné (horečka 39 °C nebo méně) a přechodné (viz bod 4.8).

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými směrnicemi.

Předčasně narozeným dětem je možné na základě omezených údajů získaných od 169 předčasně narozených dětí vakcínu Infanrix hexa podat. Nicméně, byla zaznamenána nižší imunitní odpověď a úroveň klinické protekce není známá.

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**

O současném podání vakcíny Infanrix hexa a kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti, které by umožnily stanovit nějaká doporučení.

Údaje vycházející ze současného podávání Infanrixu hexa a Prevenaru (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) neprokázaly při základní vakcinaci 3 dávkami u žádného z antigenů klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi.

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

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

Vzhledem k tomu, že Infanrix hexa není určen k očkování dospělých, nejsou údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech 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 od více než 16 000 subjektů. Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce Infanrix hexa pozorována vyšší místní reaktogenita a horečka než po základním očkování.

- Klinické studie hodnotící současné podávání s jinými vakcínami:

V klinických studiích, v kterých byl současně podán Infanrix hexa s Prevenarem jako posilovací (čtvrtá) dávka těchto vakcín, byla po podání zaznamenána horečka  $\geq 38$  °C u 43,4% kojenců očkovaných současně Prevenarem a Infanrixem hexa, ve srovnání s 30,5% kojenců očkovaných samotnou hexavalentní vakcínou. Horečka vyšší než 39°C po podání byla zaznamenána u 2,6% a 1,5% kojenců, kteří dostali Infarix hexa s nebo bez Prevenaru (viz bod 4.4). Při základním očkování byl výskyt horečky po současném podání těchto dvou vakcín nižší než ten, který byl zaznamenán při podání posilovací dávky.

- Přehledný souhrn nežádoucích účinků (klinické studie)::

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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)

Poruchy nervového systému:

Méně časté: somnolence

Velmi vzácné: křeče (s nebo bez horečky)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka

Velmi vzácné: dermatitida

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Velmi časté: horečka  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , lokální otok v místě vpichu ( $\leq 50\text{ mm}$ ), únava, bolest, zarudnutí

Časté: horečka  $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ , reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu ( $> 50\text{ mm}$ )\*

Méně časté: difuzní otok končetiny, do které byla vakcína aplikována, občas postihující přilehlý kloub\*

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: neobvyklý pláč, podrážděnost, neklid

Časté: nervozita

- Postmarketingové sledování:

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy nervového systému:

Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Angioedém

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována\*, značné otoky, zbytnění a puchýřky v místě vpichu.

Poruchy imunitního systému:

Anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce (včetně kopřivky), alergické reakce (včetně pruritu).

\* U dětí očkovanych v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkoványými celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny.

- Zkušenosti získané při používání vakcín proti hepatitidě B:

V extrémně vzácných případech byly hlášeny případy výskytu obrny, neuropatie, syndromu Guillain-Barré, encefalopatie, encefalitidy a meningitidy. Příčinná souvislost s vakcinací nebyla prokázána. Velmi vzácně byla v souvislosti s podáváním vakcín proti hepatitidě B hlášena trombocytopenie.

#### 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bakteriální a virové vakcíny, kombinované, ATC kód: J07CA09.

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

**Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek  $\geq$  stanovenému limitu jeden měsíc po základním očkování Infanrix hexa**

Protilátky (limity)	2 dávky		3 dávky		
	3-5 měsíců N= 530	2-3-4 měsíce N= 196	2-4-6 měsíců N= 1693	3-4-5 měsíců N= 1055	6-10-14 měsíců N= 265
	%	%	%	%	%
<b>Anti-diphtheria</b> (0,1 IU/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
<b>Anti-PT</b> (5 EL.U/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.U/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.U/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
<b>Anti-HBs</b> (10 mIU/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
<b>Anti-Polio typ 1</b> (1/8 ředění) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
<b>Anti-Polio typ 2</b> (1/8 ředění) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
<b>Anti-Polio typ 3</b> (1/8 ředění) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = počet subjektů

\* ve skupině dětí, kterým nebyla při narození podána vakcína proti hepatitidě B, mělo 77.7% subjektů titry anti-HBs  $\geq$  10 mIU/ml

† hladina uznávaná jako protektivní

**Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek  $\geq$  stanovenému limitu jeden měsíc po posilovací dávce Infanrix hexa**

Protilátky (limity)	Posilovací dávka v 11 měsících věku po 3-5 měsících od základního očkování N=532	Posilovací dávka během druhého roku věku po 3 dávkách základního očkování N= 2009
	%	%
<b>Anti-diphtheria</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-PT</b> (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.U/ml)	99,2	99,5
<b>Anti-HBs</b> (10 mIU/ml) †	98,9	98,4
<b>Anti-Polio typ 1</b> (1/8 ředění) †	99,8	99,9
<b>Anti-Polio typ 2</b> (1/8 ředění) †	99,4	99,9
<b>Anti-Polio typ 3</b> (1/8 ředění) †	99,2	99,9
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = počet subjektů

† hladina uznávaná jako protektivní

Protože je po podání vakcíny Infanrix hexa imunitní odpověď na pertusový antigen ekvivalentní vakcině Infanrix, považuje se účinnost ochrany těchto dvou vakcín za ekvivalentní.

Klinická protekce pertusové složky vakcíny Infanrix proti typické pertusi definované podle WHO (t.j.  $\geq$  21 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). Na základě údajů získaných od osob, které byly v domácnosti v kontaktu s typickou pertusí, byla protektivní účinnost očkování 88,7 %.
- v Itálii, kde probíhala studie účinnosti sponzorovaná NIH (vakcinační schéma 2., 4. a 6. měsíc). Účinnost vakcíny byla 84 %. V dalším sledování stejné skupiny dětí byla protektivní účinnost potvrzena až do 60 měsíce po ukončení základního očkování, aniž by byla podána posilovací dávka.

Výsledky dlouhodobého sledování ve Švédsku ukazují, že pokud jsou acelulární vakcíny proti pertusi podávány podle základního vakcinačního schématu ve 3. a 5. měsíci s posilovací dávkou přibližně ve 12. měsíci, jsou u dětí účinné. Nicméně, údaje naznačují, že po tomto vakcinačním schématu 3-5-12 měsíců může být ochrana proti pertusi ve věku 7-8 let neúplná. To značí, že druhá posilovací dávka vakcíny proti pertusi u dětí ve věku 5-7 let, které byly dříve očkovány podle tohoto konkrétního schématu, je oprávněná.

Bylo zjištěno, že ochranné hladiny protilátek proti hepatitidě B přetrvávají minimálně 3,5 roku u více než 90% dětí očkovaných čtyřmi dávkami vakcíny Infanrix Hexa. Hladiny protilátek se nelišily od



hladin protilátek u paralelně sledované skupiny dětí, které byly očkovány 4 dávkami monovalentní vakcíny proti hepatitidě B.

Účinnost Hib složky přípravku Infanrix hexa byla a nadále bude průběžně ověřována rozsáhlými postmarketinkovými studii prováděnými v Německu. V nich je více než 5 let po základním očkování účinnost Hib složky dvou hexavalentních vakcín, z nichž jedna byla Infanrix hexa, 90,4% po úplném základním očkování a 100% po přeočkování (bez ohledu na základní očkování).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, specifické toxicity, toxicity po opakovaném podávání a kompatibility složek neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Prášek Hib:

Bezvodá laktóza

Suspenze DTPa-HBV-IPV:

Chlorid sodný (NaCl),

Živná půda M 199 obsahující hlavně aminokyseliny, minerální soli, vitamíny

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po rekonstituci: doporučuje se použít vakcínu ihned. Bylo však prokázáno, že vakcína je stabilní při 21 °C ještě 8 hodin po rekonstituci.

## **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.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

## **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) (0,5 ml) s pístem a uzavírací zátkou (butylpryž).

Velikost balení: 1, 10, 20 a 50 dávek, s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny registrované velikosti balení.

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

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

Obsah injekční stříkačky musí být dobře protřepán, aby vznikla homogenní zakalená bílá suspenze.

DTPa-HBV-IPV suspenze musí být vizuálně zkontrolována na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcína se připravuje k použití tak, že se přidá obsah injekční stříkačky do lahvičky s lyofilizovanou Hib složkou. Po přidání DTPa-HBV-IPV složky k lyofilizátu se musí směs dobře protřepat, aby se lyofilizát Hib úplně rozpustil.

Rekonstituovaná vakcína je o něco více zakalená než kapalná složka vakcíny před rekonstitucí. Jde o normální jev, který nikterak neomezuje použitelnost vakcíny. Pokud by byly pozorovány jiné odchylky ve vzhledu vakcíny, je nutné ji vyřadit.

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  
B-1330 Rixensart, Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/00/152/001  
EU/1/00/152/002  
EU/1/00/152/003  
EU/1/00/152/004  
EU/1/00/152/005  
EU/1/00/152/006  
EU/1/00/152/007  
EU/1/00/152/008

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

Datum první registrace: 23. října 2000  
Datum posledního prodloužení: 23. října 2005

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Infanrix hexa, prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (acelulární komponenta) (Pa), hepatitidě B (rDNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná).

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci jedna dávka (0.5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum <sup>1</sup>	ne méně než 30 IU
Tetani anatoxinum <sup>1</sup>	ne méně než 40 IU
Antigeny <i>Bordetella pertussis</i> :	
Pertussis anatoxinum <sup>1</sup>	25 mikrogramů
Haemagglutininum filamentosum <sup>1</sup>	25 mikrogramů
Pertactinum <sup>1</sup>	8 mikrogramů
Antigenum tegiminis hepatitidis B <sup>2,3</sup>	10 mikrogramů
Virus poliomyelitis (inaktivovaný)	
typus 1 (kmen Mahoney) <sup>4</sup>	40 D jednotek antigenu
typus 2 (kmen MEF-1) <sup>4</sup>	8 D jednotek antigenu
typus 3 (kmen Saukett) <sup>4</sup>	32 D jednotek antigenu
<i>Haemophilus influenzae</i> typus b polysaccharidum (polyribosylribitol fosfos) <sup>3</sup>	10 mikrogramů
conjugata cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem	20-40 mikrogramů
<sup>1</sup> adsorbováno na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligramů Al
<sup>2</sup> vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinkových buněk ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	
<sup>3</sup> adsorbováno na fosforečnan hlinitý (AlPO <sub>4</sub> )	0,32 miligramů Al
<sup>4</sup> pomnoženo na VERO buňkách	

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární), hepatitidě B a poliomyelitidě (inaktivovaná) (DTPa-HBV-IPV) je bílá zakalená suspenze. Lyofilizovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) je bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dávkování*

## Základní očkovací schéma

Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) nebo dvou dávek (například ve 3. a 5. měsíci). Mezi jednotlivými dávkami musí být interval nejméně 1 měsíc.

Podle Rozšířeného programu imunizace (Expanded Program on Immunisation) lze k očkování použít i schéma, kdy se vakcína podává v 6., 10. a 14. týdnu věku; může však být použito pouze tehdy, pokud byla při narození provedena vakcinace proti hepatitidě B.

Je nutné respektovat místně platné směrnice o očkování proti hepatitidě B.

Jestliže je při narození podána první dávka vakcíny proti hepatitidě B, může být od věku 6 týdnů k podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B použita vakcína Infanrix hexa. Pokud se druhá dávka vakcíny proti hepatitidě B podává před dosažením tohoto věku, je nutné použít monovalentní vakcínu proti hepatitidě B.

## Přeočkování

Po očkování 2 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 3. a 5. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 11. až 13. měsícem věku dítěte.

Po očkování 3 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání před 18. měsícem věku dítěte.

Posilovací dávky by se měly podat podle místních doporučení, ale minimálně musí být podána vakcína s konjugovanou Hib složkou.

O podání vakcíny Infanrix hexa jako posilovací dávky lze uvažovat, pokud její složení vyhovuje oficiálním doporučením.

## *Pediatrická populace*

Infanrix hexa není určen k očkování dětí starších 36 měsíců.

## *Způsob podání*

Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Je vhodné aplikovat jednotlivé dávky do různých míst.

## **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin a polymyxin.

Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib.

Infanrix hexa 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 musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti záškrtu-tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa 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**

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 vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují:

Teplota  $\geq 40,0$  °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 trvajícím  $\geq 3$  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.

Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika imunizace vakcínou Infanrix hexa nebo jejího odkladu u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy.

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

Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Infanrix hexa aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení.

Infanrix hexa nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně.

Infanrix hexa nechrání proti infekci vyvolané jinými patogeny než jsou *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitidy B, poliovirus nebo *Haemophilus influenzae* typu b. Nicméně, lze předpokládat, že očkování ochrání i proti infekci hepatitidou D, protože se hepatitida D (vyvolaná delta agens) při absenci infekce hepatitidy B nevyskytuje.

Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkovaných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď (viz bod 5.1).

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt febrilních křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny Infanrix hexa. Očkované jedince, u nichž se v anamnéze febrilní křeče vyskytly, je třeba pečlivě sledovat, protože se tyto nežádoucí účinky mohou během 2 až 3 dnů po vakcinaci objevit.

Infekce HIV nepředstavuje kontraindikaci pro vakcinaci. U imunosuprimovaných pacientů nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunitní odpovědi.

Protože se kapsulární polysacharidový antigen Hib vylučuje do moče, může být v období 1 až 2 týdnů po vakcinaci pozitivní test na průkaz kapsulárního polysacharidu Hib v moči. V tomto období je proto třeba k průkazu Hib infekce použít jiné testy.

Při současném podávání Infanrixu hexa s Prevenarem (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) by si lékař měl být vědom skutečnosti, že v klinických studiích byla febrilní reakce při této kombinaci častější než při podávání samotného Infanrixu hexa. Většinou se jednalo o reakce středně závažné (horečka 39 °C nebo méně) a přechodné (viz bod 4.8).

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými směrnici.

Předčasně narozeným dětem je možné na základě omezených údajů získaných od 169 předčasně narozených dětí vakcínu Infanrix hexa podat. Nicméně, byla zaznamenána nižší imunitní odpověď a úroveň klinické protekce není známá.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podání první 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**

O současném podání vakcíny Infanrix hexa a kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti, které by umožnily stanovit nějaká doporučení.

Údaje vycházející ze současného podávání Infanrixu hexa a Prevenaru (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) neprokázaly při základní vakcinaci 3 dávkami u žádného z antigenů klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi.

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

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

Vzhledem k tomu, že Infanrix hexa není určen k očkování dospělých, nejsou údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech 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 od více než 16 000 subjektů. Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce Infanrix hexa pozorována vyšší místní reaktogenita a horečka než po základním očkování; přesto však byla incidence příznaků považovaných za vážné nízká.

- Klinické studie hodnotící současné podávání s jinými vakcínami:

V klinických studiích, v kterých byl současně podán Infanrix hexa s Prevenarem jako posilovací (čtvrtá) dávka těchto vakcín, byla po podání zaznamenána horečka  $\geq 38$  °C u 43,4% kojenců očkovaných současně Prevenarem a Infanrixem hexa, ve srovnání s 30,5% kojenců očkovaných samotnou hexavalentní vakcínou. Horečka vyšší než 39°C po podání byla zaznamenána u 2,6% a 1,5% očkovaných kojenců, kteří dostali Infarix hexa s nebo bez Prevenaru (viz bod 4.4). Při základním očkování byl výskyt horečky po současném podání těchto dvou vakcín nižší než ten, který byl zaznamenán při podání posilovací dávky.

- Přehledný souhrn nežádoucích účinků (klinické studie):

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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:  $< 1/10000$

Poruchy nervového systému:

Méně časté: somnolence  
Velmi vzácné: křeče (s nebo bez horečky)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka  
Velmi vzácné: dermatitida

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Velmi časté: horečka  $\geq 38^\circ\text{C}$ , lokální otok v místě vpichu ( $\leq 50$  mm), únava, bolest, zarudnutí  
Časté: horečka  $> 39^\circ\text{C}$ , reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu ( $> 50$  mm)\*  
Méně časté: difuzní otok končetiny, do které byla vakcína aplikována, občas postihující přilehlý kloub\*

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: neobvyklý pláč, podrážděnost, neklid  
Časté: nervozita

- Postmarketingové sledování:

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy nervového systému:

Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Angioedém

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována\*, značné otoky, zbytnění a puchýřky v místě vpichu.

Poruchy imunitního systému:

Anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce (včetně kopřivky), alergické reakce (včetně pruritu).

\* U dětí očkovanych v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkovány celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny.

- Zkušenosti získané při používání vakcín proti hepatitidě B:

V extrémně vzácných případech byly hlášeny případy výskytu obrny, neuropatie, syndromu Guillain-Barré, encefalopatie, encefalitidy a meningitidy. Příčinná souvislost s vakcinací nebyla prokázána. Velmi vzácně byla v souvislosti s podáváním vakcín proti hepatitidě B hlášena trombocytopenie.

#### 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bakteriální a virové vakcíny, kombinované, ATC kód: J07CA09.

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

**Množství subjektů v procentech ,které měly titry protilátek  $\geq$  stanovenému limitu jeden měsíc po základním očkování Infanrix hexa**

Protilátky (limity)	2 dávky		3 dávky		
	3-5 měsíců N= 530	2-3-4 měsíce N= 196	2-4-6 měsíců N= 1693	3-4-5 měsíců N= 1055	6-10-14 měsíců N= 265
	%	%	%	%	%
<b>Anti-diphtheria</b> (0,1 IU/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
<b>Anti-PT</b> (5 EL.U/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.U/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.U/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
<b>Anti-HBs</b> (10 mIU/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
<b>Anti-Polio typ 1</b> (1/8 ředění) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
<b>Anti-Polio typ 2</b> (1/8 ředění) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
<b>Anti-Polio typ 3</b> (1/8 ředění) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = počet subjektů

\* ve skupině dětí, kterým nebyla při narození podána vakcína proti hepatitidě B, mělo 77.7% subjektů titry anti-HBs  $\geq$  10 mIU/ml

† hladina uznávaná jako protektivní



**Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek  $\geq$  stanovenému limitu jeden měsíc po posilovací dávce Infanrix hexa**

Protilátky (limity)	Posilovací dávka v 11 měsících věku po 3-5 měsících od základního očkování N=532	Posilovací dávka během druhého roku věku po 3 dávkách základního očkování N= 2009
	%	%
<b>Anti-diphtheria</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-PT</b> (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.U/ml)	99,2	99,5
<b>Anti-HBs</b> (10 mIU/ml) †	98,9	98,4
<b>Anti-Polio typ 1</b> (1/8 ředění) †	99,8	99,9
<b>Anti-Polio typ 2</b> (1/8 ředění) †	99,4	99,9
<b>Anti-Polio typ 3</b> (1/8 ředění) †	99,2	99,9
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = počet subjektů

† hladina uznávaná jako protektivní

Protože je po podání vakcíny Infanrix hexa imunitní odpověď na pertusový antigen ekvivalentní vakcině Infanrix, považuje se účinnost ochrany těchto dvou vakcín za ekvivalentní.

Klinická protekce pertusové složky vakcíny Infanrix proti typické pertusi definované podle WHO (t.j.  $\geq 21$  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). Na základě údajů získaných od osob, které byly v domácnosti v kontaktu s typickou pertusí, byla protektivní účinnost očkování 88,7 %.
- v Itálii, kde probíhala studie účinnosti sponzorovaná NIH (vakcinační schéma 2., 4. a 6. měsíc). Účinnost vakcíny byla 84 %. V dalším sledování stejné skupiny dětí byla protektivní účinnost potvrzena až do 60 měsíce po ukončení základního očkování, aniž by byla podána posilovací dávka.

Výsledky dlouhodobého sledování ve Švédsku ukazují, že pokud jsou acelulární vakcíny proti pertusi podávány podle základního vakcinačního schématu ve 3. a 5. měsíci s posilovací dávkou přibližně ve 12. měsíci, jsou u dětí účinné. Nicméně, údaje naznačují, že po tomto vakcinačním schématu 3-5-12 měsíců může být ochrana proti pertusi ve věku 7-8 let neúplná. To značí, že druhá posilovací dávka vakcíny proti pertusi u dětí ve věku 5-7 let, které byly dříve očkovány podle tohoto konkrétního schématu, je oprávněná.

Bylo zjištěno, že ochranné hladiny protilátek proti hepatitidě B přetrvávají minimálně 3,5 roku u více než 90% dětí očkovaných čtyřmi dávkami vakcíny Infanrix Hexa. Hladiny protilátek se nelišily od

hladin protilátek u paralelně sledované skupiny dětí, které byly očkovány 4 dávkami monovalentní vakcíny proti hepatitidě B.

Účinnost Hib složky přípravku Infanrix hexa byla a nadále bude průběžně ověřována rozsáhlými postmarketinkovými studiemi prováděnými v Německu. V nich je více než 5 let po základním očkování účinnost Hib složky dvou hexavalentních vakcín, z nichž jedna byla Infanrix hexa, 90,4% po úplném základním očkování a 100% po přeočkování (bez ohledu na základní očkování).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, specifické toxicity, toxicity po opakovaném podávání a kompatibility složek neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Prášek Hib:

Laktóza

Suspenze DTPa-HBV-IPV:

Chlorid sodný (NaCl),

Živná půda M 199 obsahující hlavně aminokyseliny, minerální soli, vitamíny

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po rekonstituci: doporučuje se použít vakcínu ihned. Bylo však prokázáno, že vakcína je stabilní při 21 °C ještě 8 hodin po rekonstituci.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

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

Prášek v lahvičce (sklo typu I) se systémem Bioset<sup>®</sup>, s butylpryžovou zátkou.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) (0,5 ml) s pístem a uzavírací zátkou (butylpryž).

Velikost balení: 1, 10, 20 a 50 dávek, s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny registrované velikosti balení.

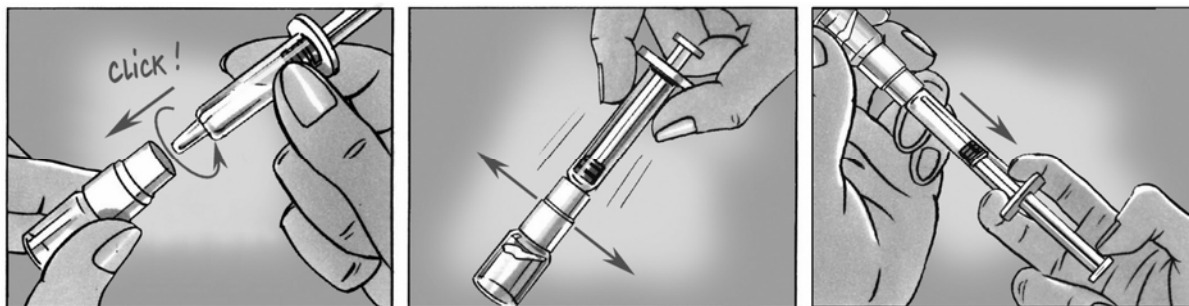
## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

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

Obsah injekční stříkačky musí být dobře protřepán, aby vznikla homogenní zakalená bílá suspenze.

DTPa-HBV-IPV suspenze musí být vizuálně zkontrolována na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcína se připravuje k použití tak, že se přidá obsah injekční stříkačky do lahvičky s lyofilizovanou Hib složkou. Podle správné klinické praxe se má vakcína aplikovat až když dosáhla pokojové teploty. Navíc je u lahvičky při pokojové teplotě zajištěna dostatečná pružnost pryžového uzávěru, takže se minimalizuje jakékoli vydrolování pryžových částic. Aby se toho docílilo, má se lahvička ponechat při pokojové teplotě ( $25 \pm 3^\circ\text{C}$ ) nejméně po dobu pěti minut před napojením injekční stříkačky a rekonstitucí vakcíny. Před rekonstitucí pootočte krytem systému Bioset<sup>®</sup> a sejměte jej. Sejměte kryt injekční stříkačky. Před nasazením stříkačky na Bioset<sup>®</sup> se ujistěte, že obě nádoby jsou v rovině (viz Obrázek 1). Pootočením nasadíte injekční stříkačku na systém Bioset<sup>®</sup>. Zatlačte směrem dolů, až stříkačka zaklapne do správné polohy. Obsah stříkačky injikujte do lahvičky. Důkladně třepejte, dokud se lyofilizát Hib úplně nerozpustí. Obsah rekonstituované vakcíny aspirujte zpět do stříkačky. Odšroubujte stříkačku od systému Bioset<sup>®</sup> a nasadíte jehlu, kterou bude vakcína aplikována.



Rekonstituovaná vakcína je o něco více zakalená než kapalná složka vakcíny před rekonstitucí. Jde o normální jev, který nikterak neomezuje použitelnost vakcíny. Pokud by byly pozorovány jiné odchylky ve vzhledu vakcíny, je nutné ji vyřadit.

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  
B-1330 Rixensart, Belgie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/152/009  
EU/1/00/152/010

EU/1/00/152/011  
EU/1/00/152/012  
EU/1/00/152/013  
EU/1/00/152/014  
EU/1/00/152/015  
EU/1/00/152/016  
EU/1/00/152/017  
EU/1/00/152/018

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

Datum první registrace: 23. října 2000

Datum posledního prodloužení: 23. října 2005

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Infanrix hexa, prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze.  
Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (acelulární komponenta) (Pa), hepatitidě B (rDNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná).

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci jedna dávka (0.5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum <sup>1</sup>	ne méně než 30 IU
Tetani anatoxinum <sup>1</sup>	ne méně než 40 IU
Antigeny <i>Bordetella pertussis</i> :	
Pertussis anatoxinum <sup>1</sup>	25 mikrogramů
Haemagglutininum filamentosum <sup>1</sup>	25 mikrogramů
Pertactinum <sup>1</sup>	8 mikrogramů
Antigenum tegiminis hepatitidis B <sup>2,3</sup>	10 mikrogramů
Virus poliomyelitis (inaktivovaný)	
typus 1 (kmen Mahoney) <sup>4</sup>	40 D jednotek antigenu
typus 2 (kmen MEF-1) <sup>4</sup>	8 D jednotek antigenu
typus 3 (kmen Saukett) <sup>4</sup>	32 D jednotek antigenu
<i>Haemophilus influenzae</i> typus b polysaccharidum (polyribosylribitol fosfos) <sup>3</sup>	10 mikrogramů
conjugata cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem	20-40 mikrogramů
<sup>1</sup> adsorbováno na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligramů Al
<sup>2</sup> vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinkových buněk ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	
<sup>3</sup> adsorbováno na fosforečnan hlinitý (AlPO <sub>4</sub> )	0,32 miligramů Al
<sup>4</sup> pomnoženo na VERO buňkách	

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze.  
Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární), hepatitidě B a poliomyelitidě (inaktivovaná) (DTPa-HBV-IPV) je bílá zakalená suspenze.  
Lyofilizovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) je bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dávkování*

Základní očkovací schéma

Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) nebo dvou dávek (například ve 3. a 5. měsíci). Mezi jednotlivými dávkami musí být interval nejméně 1 měsíc.

Podle Rozšířeného programu imunizace (Expanded Program on Immunisation) lze k očkování použít i schéma, kdy se vakcína podává v 6., 10. a 14. týdnu věku; může však být použito pouze tehdy, pokud byla při narození provedena vakcinace proti hepatitidě B.

Je nutné respektovat místně platné směrnice o očkování proti hepatitidě B.

Jestliže je při narození podána první dávka vakcíny proti hepatitidě B, může být od věku 6 týdnů k podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B použita vakcína Infanrix hexa. Pokud se druhá dávka vakcíny proti hepatitidě B podává před dosažením tohoto věku, je nutné použít monovalentní vakcínu proti hepatitidě B.

### Přeočkování

Po očkování 2 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 3. a 5. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 11. až 13. měsícem věku dítěte.

Po očkování 3 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání před 18. měsícem věku dítěte.

Posilovací dávky by se měly podat podle místních doporučení, ale minimálně musí být podána vakcína s konjugovanou Hib složkou.

O podání vakcíny Infanrix hexa jako posilovací dávky lze uvažovat, pokud její složení vyhovuje oficiálním doporučením.

### *Pediatrická populace*

Infanrix hexa není určen k očkování dětí starších 36 měsíců.

### *Způsob podání*

Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Je vhodné aplikovat jednotlivé dávky do různých míst.

## **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin a polymyxin.

Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib.

Infanrix hexa 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 musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti záškrtu-tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa 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**

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 vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují:

Teplota  $\geq 40,0$  °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.

Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika.

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

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

Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Infanrix hexa aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení.

Infanrix hexa nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně.

Infanrix hexa nechrání proti infekci vyvolané jinými patogeny než jsou *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitidy B, poliovirus nebo *Haemophilus influenzae* typu b. Nicméně, lze předpokládat, že očkování ochrání i proti infekci hepatitidou D, protože se hepatitida D (vyvolaná delta agens) při absenci infekce hepatitidy B nevyskytuje.

Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkovaných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď (viz bod 5.1).

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt febrilních křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny Infanrix hexa. Očkované jedince, u nichž se v anamnéze febrilní křeče vyskytly, je třeba pečlivě sledovat, protože se tyto nežádoucí účinky mohou během 2 až 3 dnů po vakcinaci objevit.

Infekce HIV nepředstavuje kontraindikaci pro vakcinaci. U imunosuprimovaných pacientů nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunitní odpovědi.

Protože se kapsulární polysacharidový antigen Hib vylučuje do moče, může být v období 1 až 2 týdnů po vakcinaci pozitivní test na průkaz kapsulárního polysacharidu Hib v moči. V tomto období je proto třeba k průkazu Hib infekce použít jiné testy.

Při současném podávání Infanrixu hexa s Prevenarem (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) by si lékař měl být vědom skutečnosti, že v klinických studiích byla febrilní reakce při této kombinaci častější než při podávání samotného Infanrixu hexa. Většinou se jednalo o reakce středně závažné (horečka 39 °C nebo méně) a přechodné (viz bod 4.8).

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými směrnicemi.

Předčasně narozeným dětem je možné na základě omezených údajů získaných od 169 předčasně narozených dětí vakcínu Infanrix hexa podat. Nicméně, byla zaznamenána nižší imunitní odpověď a úroveň klinické protekce není známá.

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

O současném podání vakcíny Infanrix hexa a kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti, které by umožnily stanovit nějaká doporučení.

Údaje vycházející ze současného podávání Infanrixu hexa a Prevenaru (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) neprokázaly při základní vakcinaci 3 dávkami u žádného z antigenů klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi.

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

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k tomu, že Infanrix hexa není určen k očkování dospělých, nejsou údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech 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 od více než 16 000 subjektů. Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce Infanrix hexa pozorována vyšší místní reaktogenita a horečka než po základním očkování.

- Klinické studie hodnotící současné podávání s jinými vakcínami:

V klinických studiích, v kterých byl současně podán Infanrix hexa s Prevenarem jako posilovací (čtvrtá) dávka těchto vakcín, byla po podání zaznamenána horečka  $\geq 38$  °C u 43,4% kojenců očkovaných současně Prevenarem a Infanrixem hexa, ve srovnání s 30,5% kojenců očkovaných samotnou hexavalentní vakcínu. Horečka vyšší než 39°C po podání byla zaznamenána u 2,6% a 1,5% kojenců, kteří dostali Infarix hexa s nebo bez Prevenaru (viz bod 4.4). Při základním očkování byl výskyt horečky po současném podání těchto dvou vakcín nižší než ten, který byl zaznamenán při podání posilovací dávky.

- Přehledný souhrn nežádoucích účinků (klinické studie)::

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Četnost nežádoucích účinků vztažená na dávku je definována následujícím způsobem:

Velmi časté:	( $\geq 1/10$ )
Časté:	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Méně časté:	( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )
Vzácné:	( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ )



Velmi vzácné: (< 1/10000)

Poruchy nervového systému:

Méně časté: somnolence

Velmi vzácné: křeče (s nebo bez horečky)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka

Velmi vzácné: dermatitida

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Velmi časté: horečka  $\geq 38^\circ\text{C}$ , lokální otok v místě vpichu ( $\leq 50\text{ mm}$ ), únava, bolest, zarudnutí

Časté: horečka  $> 39^\circ\text{C}$ , reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu ( $> 50\text{ mm}$ )\*

Méně časté: difuzní otok končetiny, do které byla vakcína aplikována, občas postihující přilehlý kloub\*

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: neobvyklý pláč, podrážděnost, neklid

Časté: nervozita

- Postmarketingové sledování:

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy nervového systému:

Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Angioedém

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována\*, značné otoky, zbytnění a puchýřky v místě vpichu.

Poruchy imunitního systému:

Anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce (včetně kopřivky), alergické reakce (včetně pruritu).

\* U dětí očkovanych v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkovány celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny.

- Zkušenosti získané při používání vakcín proti hepatitidě B:

V extrémně vzácných případech byly hlášeny případy výskytu obrny, neuropatie, syndromu Guillain-Barré, encefalopatie, encefalitidy a meningitidy. Příčinná souvislost s vakcinací nebyla prokázána. Velmi vzácně byla v souvislosti s podáváním vakcín proti hepatitidě B hlášena trombocytopenie.

#### 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bakteriální a virové vakcíny, kombinované, ATC kód: J07CA09.

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

**Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek  $\geq$  stanovenému limitu jeden měsíc po základním očkování Infanrix hexa**

Protilátky (limity)	2 dávky		3 dávky		
	3-5 měsíců N= 530	2-3-4 měsíce N= 196	2-4-6 měsíců N= 1693	3-4-5 měsíců N= 1055	6-10-14 měsíců N= 265
	%	%	%	%	%
<b>Anti-diphtheria</b> (0,1 IU/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
<b>Anti-PT</b> (5 EL.U/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.U/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.U/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
<b>Anti-HBs</b> (10 mIU/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
<b>Anti-Polio typ 1</b> (1/8 ředění) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
<b>Anti-Polio typ 2</b> (1/8 ředění) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
<b>Anti-Polio typ 3</b> (1/8 ředění) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = počet subjektů

\* ve skupině dětí, kterým nebyla při narození podána vakcína proti hepatitidě B, mělo 77.7% subjektů titry anti-HBs  $\geq$  10 mIU/ml

† hladina uznávaná jako protektivní

**Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek  $\geq$  stanovenému limitu jeden měsíc po posilovací dávce Infanrix hexa**

Protilátky (limity)	Posilovací dávka v 11 měsících věku po 3-5 měsících od základního očkování N=532	Posilovací dávka během druhého roku věku po 3 dávkách základního očkování N= 2009
	%	%
<b>Anti-diphtheria</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-PT</b> (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.U/ml)	99,2	99,5
<b>Anti-HBs</b> (10 mIU/ml) †	98,9	98,4
<b>Anti-Polio typ 1</b> (1/8 ředění) †	99,8	99,9
<b>Anti-Polio typ 2</b> (1/8 ředění) †	99,4	99,9
<b>Anti-Polio typ 3</b> (1/8 ředění) †	99,2	99,9
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = počet subjektů

† hladina uznávaná jako protektivní

Protože je po podání vakcíny Infanrix hexa imunitní odpověď na pertusový antigen ekvivalentní vakcině Infanrix, považuje se účinnost ochrany těchto dvou vakcín za ekvivalentní.

Klinická protekce pertusové složky vakcíny Infanrix proti typické pertusi definované podle WHO (t.j.  $\geq$  21 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). Na základě údajů získaných od osob, které byly v domácnosti v kontaktu s typickou pertusí, byla protektivní účinnost očkování 88,7 %.
- v Itálii, kde probíhala studie účinnosti sponzorovaná NIH (vakcinační schéma 2., 4. a 6. měsíc). Účinnost vakcíny byla 84 %. V dalším sledování stejné skupiny dětí byla protektivní účinnost potvrzena až do 60 měsíce po ukončení základního očkování, aniž by byla podána posilovací dávka.

Výsledky dlouhodobého sledování ve Švédsku ukazují, že pokud jsou acelulární vakcíny proti pertusi podávány podle základního vakcinačního schématu ve 3. a 5. měsíci s posilovací dávkou přibližně ve 12. měsíci, jsou u dětí účinné. Nicméně, údaje naznačují, že po tomto vakcinačním schématu 3-5-12 měsíců může být ochrana proti pertusi ve věku 7-8 let neúplná. To značí, že druhá posilovací dávka vakcíny proti pertusi u dětí ve věku 5-7 let, které byly dříve očkovány podle tohoto konkrétního schématu, je oprávněná.

Bylo zjištěno, že ochranné hladiny protilátek proti hepatitidě B přetrvávají minimálně 3,5 roku u více než 90% dětí očkových čtyřmi dávkami vakcíny Infanrix Hexa. Hladiny protilátek se nelišily od

hladin protilátek u paralelně sledované skupiny dětí, které byly očkovány 4 dávkami monovalentní vakcíny proti hepatitidě B.

Účinnost Hib složky přípravku Infanrix hexa byla a nadále bude průběžně ověřována rozsáhlými postmarketinkovými studii prováděnými v Německu. V nich je více než 5 let po základním očkování účinnost Hib složky dvou hexavalentních vakcín, z nichž jedna byla Infanrix hexa, 90,4% po úplném základním očkování a 100% po přeočkování (bez ohledu na základní očkování).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, specifické toxicity, toxicity po opakovaném podávání a kompatibility složek neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Prášek Hib:

Bezvodá laktóza

Suspenze DTPa-HBV-IPV:

Chlorid sodný (NaCl),

Živná půda M 199 obsahující hlavně aminokyseliny, minerální soli, vitamíny

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po rekonstituci: doporučuje se použít vakcínu ihned. Bylo však prokázáno, že vakcína je stabilní při 21 °C ještě 8 hodin po rekonstituci.

## **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.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

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

Prášek v lahvičce (sklo typu I) s butylpryžovou zátkou.

0,5 ml suspenze v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).

Velikost balení: 1 a 50 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

DTPa-HBV-IPV suspenze musí být dobře rozmíchána, aby vytvořila homogenní zakalenou bílou suspenzi a musí být vizuálně zkontrolována na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcína se připravuje k použití tak, že se přidá obsah lahvičky obsahující DTPa-HBV-IPV suspenzi injekční stříkačkou do lahvičky s Hib složkou v prášku. Po přidání DTPa-HBV-IPV složky k Hib složce v prášku se musí směs dobře protřepat, aby se prášek Hib úplně rozpustil.

Rekonstituovaná vakcína je o něco více zakalená než kapalná složka vakcíny před rekonstitucí. Jde o normální jev, který nikterak neomezuje použitelnost vakcíny. Pokud by byly pozorovány jiné odchylky ve vzhledu vakcíny, je nutné ji vyřadit.

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  
B-1330 Rixensart, Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

Datum první registrace: 23. října 2000  
Datum posledního prodloužení: 23. října 2005

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**