

1. IME ZDRAVILA

INFANRIX-IPV+Hib prašek in suspenzija za suspenzijo za injiciranje

Adsorbirano cepivo proti davici (D), tetanusu (T), oslovskemu kašlju – acelularno (Pa), otroški paralizi – inaktivirano (IPV) in hemofilusu influence tipa b – konjugirano (Hib).

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

0,5 ml odmerek cepiva vsebuje:

davični toksoid ¹	ne manj kot 30 i.e.
tetanusni toksoid ¹	ne manj kot 40 i.e.
antigeni <i>Bordetella pertussis</i>	
toksoid <i>Bordetella pertussis</i> (PT) ¹	25 µg
filamentozni hemaglutinin (FHA) ¹	25 µg
pertaktin (PRN) ¹	8 µg
poliovirus (inaktivirani) (IPV)	
tip 1 (sev Mahoney) ²	40 D-antigenskih enot
tip 2 (sev MEF-1) ²	8 D-antigenskih enot
tip 3 (sev Saukett) ²	32 D-antigenskih enot
polisaharid hemofilusa influence tipa b (poliribozilribitol-fosfat) (PRP)	10 µg
vezan na tetanusni toksoid kot nosilni protein	približno 25 µg
¹ adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid	0,5 miligramov Al ³⁺
² razmnožen na VERO celičnih linijah	

Cepivo lahko vsebuje sledi neomicina, polimiksina in polisorbata 80, ki se uporabljajo v proizvodnem procesu (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in suspenzija za suspenzijo za injiciranje

Komponenta cepiva davica, tetanus, pertusis (acelularni), poliomiелitis (inaktivirani) je motna bela, suspenzija. Med shranjevanjem se lahko pojavi bela usedlina in bistri supernatant. Liofilizirana Hib komponenta je bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo INFANRIX-IPV+Hib je indicirano za aktivno imunizacijo otrok, starejših od 2 mesecev, proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi in boleznim, ki jih povzroča *Haemophilus influenzae* tipa b.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Osnovno cepljenje

Med osnovnim cepljenjem cepimo z dvema ali s tremi odmerki. Osnovno cepljenje moramo opraviti v skladu z uradnimi priporočili. Pri cepljenju s prvim odmerkom mora biti otrok star vsaj 2 meseca. Med cepljenjem z dvema zaporednima osnovnima odmerkoma mora miniti vsaj štiri tedne.

Obnovitveno cepljenje

Po osnovnem cepljenju z dvema odmerkoma moramo cepljenje z obnovitvenim odmerkom cepiva INFANRIX-IPV+Hib opraviti najmanj 6 mesecev po cepljenju z zadnjim osnovnim odmerkom, po možnosti pri starosti otroka od 11 do 13 mesecev.

Po osnovnem cepljenju s tremi odmerki moramo opraviti cepljenje z obnovitvenim odmerkom konjugiranega cepiva proti Hib (monovalentno ali kombinirano). Cepljenje z obnovitvenim odmerkom konjugiranega cepiva proti Hib moramo časovno uskladiti z uradnimi priporočili. Cepivo INFANRIX-IPV+Hib lahko za to obnovitveno cepljenje uporabimo le, če je sočasno cepljenje z ostalimi antigeni v skladu z uradnimi priporočili.

Cepivo INFANRIX-IPV+Hib lahko uporabimo za obnovitveni odmerek pri otrocih, ki so bili predhodno cepljeni z drugimi cepivi, ki vsebujejo DTP, polio ali Hib antigene.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost cepiva INFANRIX-IPV+Hib nista ugotovljeni pri otrocih, starejših od 3 let.

Način uporabe

Cepivo INFANRIX-IPV+Hib injiciramo globoko intramuskularno v anterolateralni predel stegna.

Vsak naslednji odmerek po možnosti injiciramo v drugo okončino (izmenično).

Pri osebah s trombocitopenijo ali motnjami strjevanja krvi se lahko po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev. Cepljenje s cepivom INFANRIX-IPV+Hib moramo pri njih opraviti še posebej previdno. Na mestu injiciranja močno pritiskamo (brez drgnjenja) še vsaj dve minuti po injiciranju.

Za navodila glede rekonstitucije cepiva pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znaki preobčutljivosti po predhodnem cepljenju s cepivi proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi (inaktivirano) ali Hib.

Cepivo INFANRIX-IPV+Hib vsebuje neomicin, polimiksin, polisorbitat 80 in formaldehid v sledovih. Oseb, ki so preobčutljive za katerokoli od navedenih substanc ne smemo cepiti.

Cepljenje s cepivom INFANRIX-IPV+Hib je kontraindicirano, če se je v sedmih dneh po predhodnem cepljenju s cepivom s komponento proti oslovskemu kašlju pri otroku pojavila encefalopatija neznane etiologije.

Tako kot cepljenje z drugimi cepivi moramo tudi cepljenje s cepivom INFANRIX-IPV+Hib odložiti pri otrocih, ki prebolevajo hudo akutno vročinsko bolezen. Blage okužbe niso kontraindikacija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, se lahko tudi po cepljenju s cepivom INFANRIX-IPV+Hib, sicer v redkih primerih, pojavi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju moramo zato poskrbeti za ustrezno zdravljenje in nadzor, ki bosta po potrebi nemudoma na voljo.

Če se je v časovni povezavi s cepljenjem s katerikoli cepivom z vsebnostjo DTP pojavil katerikoli od navedenih dogodkov, moramo o nadaljnjem cepljenju s cepivi, ki vsebujejo komponento proti oslovskemu kašlju skrbno premisliti.

- Povišana telesna temperatura $\geq 40,0$ °C (rektalna) v 48 urah, ki ji ni možno pripisati drugega vzroka.
- Kolaps ali šoku podobno stanje (hipotonična-hiporesponzivna epizoda) v 48 urah po cepljenju.
- Stalen, neutolažljiv jok, ki traja ≥ 3 ure in se pojavi v 48 urah po cepljenju.
- Konvulzije s povišano telesno temperaturo ali brez, ki se pojavijo v 3 dneh po cepljenju.

V nekaterih okoliščinah, npr. v primeru visoke pojavnosti oslovskega kašlja, lahko pričakovana korist cepljenja prevlada nad možnim tveganjem, še posebej, ker dogodki niso povezani s permanentnimi posledicami. Glede na razpoložljive klinične podatke je tveganje za pojav tovrstnih reakcij manjše pri acelularnih cepivih proti oslovskemu kašlju kot pa pri cepivih proti oslovskemu kašlju, ki vsebujejo celotno celico.

Pri dojenčku ali otroku, pri katerem se je pojavilo novo hujše nevrološko obolenje ali pa je prišlo do njegovega poslabšanja, je tako kot pri vsakem cepljenju, treba skrbno presoditi o koristih in tveganjih, povezanih s cepljenjem ali z odložitvijo cepljenja s cepivom Infanrix-IPV+Hib.

Cepiva INFANRIX-IPV+Hib v nobenem primeru ne smemo injicirati intravaskularno.

Hib komponenta cepiva ne ščiti pred boleznimi, ki jih povzročajo drugi tipi bakterije *Haemophilus influenzae* in tudi ne pred meningitisom, ki ga povzročajo drugi povzročitelji.

Vročinski krči v anamnezi in konvulzije, sindrom nenadne smrti dojenčka (SIDS-Sudden Infant Death Syndrome) ter neželeni dogodki po cepljenju s cepivi s komponentami DTP, IPV in/ali Hib v družinski anamnezi niso kontraindikacije za cepljenje s cepivom INFANRIX-IPV+Hib.

Okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ni kontraindikacija za cepljenje s cepivom INFANRIX-IPV+Hib.

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, npr. bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivnimi zdravili, po cepljenju morda ne bo dosežen pričakovani imunski odziv.

Po cepljenju s cepivi proti Hib je bilo opisano izločanje kapsularnega polisaharidnega antigena z urinom. 1-2 tedna po cepljenju je torej možno, da bodo testi za dokazovanje antigena lažno pozitivni.

Pri aplikaciji odmerkov primarne imunizacije veliko prezgodaj rojenim nedonošenčkom (rojenim pred ali v 28. tednu nosečnosti), še posebno tistim z respiratorno nezrelostjo v anamnezi, je treba upoštevati možnost pojava apneje in potrebo po 48 do 72 urnem spremljanju pljučnega delovanja.

Ker je korist cepljenja v tej skupini otrok velika, cepljenja ne bi smeli odložiti ali ga izpustiti.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica) kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Cepljenje s cepivom INFANRIX-IPV+Hib je treba vpisati v Knjižico o cepljenju.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V primeru sočasnega cepljenja s cepivom INFANRIX-IPV+Hib in z drugimi cepivi, ki se jih injicira, moramo cepiva vedno injicirati na različna mesta.

Tako kot pri cepljenju z drugimi cepivi lahko tudi pri cepljenju s cepivom INFANRIX-IPV+Hib pričakujemo, da pri bolnikih, ki imajo predpisano imunosupresivno zdravljenje ali bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo zadosten odziv morda ne bo dosežen.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ker cepivo INFANRIX-IPV+Hib ni namenjeno za uporabo pri odraslih, podatki o varnosti cepiva za uporabo med nosečnostjo ali dojenjem niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil, predstavljen spodaj, temelji na podatkih več kot 3500 preiskovancev. Kot pri drugih DTPa cepivih in kombiniranih cepivih, ki vsebujejo DTPa, so v primerjavi z osnovnim cepljenjem po obnovitvenem cepljenju s cepivom INFANRIX-IPV+Hib poročali o povečani pojavnosti lokalnih reakcij in povišani telesni temperaturi.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni glede na navedeno pogostnost:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$
Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki: $< 1/10.000$

Infekcijske in parazitske bolezni

občasni: okužba zgornjih dihalnih poti
redki: vnetje srednjega ušesa

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni: limfadenopatija, purpura

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: izguba apetita

Psihiatrične motnje

zelo pogosti: razdražljivost, neobičajen jok, vznemirjenost
občasni: nespečnost, motnje spanja

Bolezni živčevja

zelo pogosti: somnolenca

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni: kašelj, bronhitis, rinoreja
redki: faringitis, pljučnica,

Bolezni prebavil

pogosti: driska, bruhanje

redki: obstipacija, flatulenca

Bolezni kože in podkožja

občasni: izpuščaj, urtikarija, ekcem

redki: pruritus, dermatitis, eritemske eflorescence

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina in rdečina, lokalna oteklina na mestu injiciranja (≤ 50 mm), povišana telesna temperatura (≥ 38 °C)

pogosti: reakcije na mestu injiciranja, kot so zatrdlina, lokalna oteklina na mestu injiciranja (> 50 mm)¹

občasni: povišana telesna temperatura² ($> 39,5$ °C), utrujenost, difuzna oteklina okončine, v katero je bilo cepivo injicirano, ki je včasih zajela tudi sosednji sklep¹

Podatki po prihodu zdravila na trg

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

trombocitopenija⁴

Bolezni imunskega sistema

alergijske reakcije (vključno z anafilaktičnimi³ in anafilaktoidnimi reakcijami)

Bolezni živčevja

konvulzije (z ali brez povišane telesne temperature), kolaps ali šoku podobno stanje (hipotonična-hiporesponzivna epizoda)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

apneja³ pri veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkih (rojenih pred ali v 28. tednu nosečnosti) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

angionevrotični edem³

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

oteklina, ki je zajela celotno okončino, v katero je bilo cepivo injicirano¹, mehurčki na mestu injiciranja³

¹Pri otrocih, ki so bili osnovno cepljeni z acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju je verjetneje, da se bo po obnovitvenem cepljenju pojavila reakcija v obliki oteklina kot pa pri otrocih, ki so bili osnovno cepljeni s cepivom proti oslovskemu kašlju, ki je vsebovalo celotno bakterijsko celico. Tovrstne reakcije minejo povprečno v 4 dneh.

²pogosto pri obnovitvenem cepljenju

³poročano pri cepivih podjetja GSK, ki vsebujejo DTPa

⁴poročano pri cepivih, ki vsebujejo D in T

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med spremljanjem cepiva po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Neželeni učinki, poročani po prevelikem odmerjanju, so bili podobni kot pri uporabi priporočenega odmerka cepiva Infanrix-IPV+Hib.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv, oznaka ATC: J07CA06

Rezultati, pridobljeni v kliničnih raziskavah za posamezne komponente, so zbrani v spodnjih preglednicah:

Odstotek preiskovancev, ki so imeli titre protiteles \geq mejni vrednosti preizkusa po primarnem cepljenju s cepivom INFANRIX-IPV+Hib:

Protitelo (mejna vrednost)	3-5 mesecev n = 86 (1 preskuš nje) %	1,5-3,5-6 mesecev n = 62 (1 preskuš nje) %	2-3-4 mesec n = 337 (3 preskuš nja) %	2-4-6 mesec n = 624 (6 preskuš nj) %	3-4-5 mesec n = 127 (2 preskuš anji) %	3-4,5-6 mesec n = 198 (1 preskuš nje) %
Antidifterijsko (0,1 i.e./ml)*	94,1	100	98,8	99,3	94,4	99,5
Antitetanusno (0,1 i.e./ml)*	100,0**	100	99,7	99,8	99,2	100
Anti-PT (5 EL.e/ml)	99,5**	100	99,4	100	98,4	100
Anti-FHA (5 EL.e/ml)	99,7**	100	100	100	100	100
Anti-PRN (5 EL.e/ml)	99,0**	100	100	100	100	100
Antipolio tip 1 (razredčenje 1/8)*	93,0	ND	99,1	99,5	100	100
Antipolio tip 2 (razredčenje 1/8)*	95,3	ND	95,7	99,0	99,2	100
Antipolio tip 3 (razredčenje 1/8)*	98,8	ND	100	100	99,2	99,4
Anti-PRP (Hib) (0,15 μ g/ml)*	83,7	100	98,5	98,5	100	98,4
Anti-PRP (Hib) (1,0 μ g/ml)	51,2	87,1	68,5	76,0	97,6	81,2

* mejna vrednost je sprejeta kot kazalnik zaščite

** Rezultati po 2. odmerku iz študij, v katerih je bil DTPa-HBV-IPV+Hib dan po shemi 3., 5. in 11. mesec starosti.

n = število preiskovancev

ND = ni določeno

Odstotek preiskovancev, ki so imeli titre protiteles \geq mejni vrednosti preizkusa po obnovitvenem cepljenju s cepivom INFANRIX-IPV+Hib:

Protitelo (mejna vrednost)	Obnovitveno cepljenje v 11. ali 12. mesecu starosti po 3- do 5- mesečnem osnovnem ciklusu n = 184 (1 preskušanje) %	Obnovitveno cepljenje v drugem letu življenja po treh odmerkih osnovnega cepljenja n = 1326 (9 preskušanj) %
Antidifterijsko (0,1 i.e./ml)*	100	99,8
Antitetanusno (0,1 i.e./ml)*	99,9**	99,9
Anti-PT (5 EL.e/ml)	99,9**	99,7
Anti-FHA (5 EL.e/ml)	99,9**	100
Anti-PRN (5 EL.e/ml)	99,5**	99,9
Antipolio tip 1 (razredčenje 1/8)*	99,4	99,9
Antipolio tip 2 (razredčenje 1/8)*	100	100
Antipolio tip 3 (razredčenje 1/8)*	99,4	100
Anti-PRP (Hib) (0,15 μ g/ml)*	100	100
Anti-PRP (Hib) (1,0 μ g/ml)	96,7	99,2

* mejna vrednost je sprejeta kot kazalnik zaščite

** Rezultati po 3. odmerku iz študij, v katerih je bil DTPa-HBV-IPV+Hib po shemi 3., 5. in 11. mesec starosti.

n = število preiskovancev

Učinkovitost sestavine Hib (ko je bila kombinirana z DTPa, DTPa-IPV ali DTPa-HBV-IPV) so raziskovali v obširni postmarketinški spremljevalni študiji v Nemčiji. Med 4,5-letnim spremljanjem je bila učinkovitost cepiv DTPa+Hib ali DTPa-IPV+Hib 96,7 % za popolna primarna zaporedja in 98,5 % za obnovitveni odmerek (ne glede na priming). Med 7-letnim spremljanjem je bila učinkovitost sestavin Hib dveh heksavalentnih cepiv 89,6 % za popolna primarna zaporedja in 100 % za popolna primarna zaporedja z obnovitvenim odmerkom (ne glede na vrsto Hib cepiva uporabljenega za priming).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vrednotenje farmakokinetičnih lastnosti za cepiva ni zahtevano.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij varnosti, specifične toksičnosti in kompatibilnosti sestavin ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Hib prašek:

laktoza

DTPa-IPV suspenzija:

natrijev klorid

medij 199, ki vsebuje predvsem aminokisljine, mineralne soli in vitamine

voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva INFANRIX -IPV+Hib ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti za sestavine cepiva v originalni ovojnini, ki so hranjene po predpisih v hladilniku (pred rekonstitucijo) je 3 leta.

Cepivo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Če cepiva ne aplicirate nemudoma po rekonstituciji, morate poskrbeti za njegovo ustrezno shranjevanje, ki običajno ne sme biti daljše od 8 ur pri temperaturi od +2 °C do +8 °C (v hladilniku).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Če je cepivo zmrznilo, ga zavržite!

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butil).

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (butil) in s priloženimi injekcijskimi iglami.

Pakiranje:

Škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami po 0,5 ml suspenzije (komponenta DTPa-IPV), 20 injekcijskimi iglami in 10 vialami s praškom (komponenta Hib).

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Med shranjevanjem DTPa-IPV suspenzije se lahko v injekcijski brizgi pojavi bela usedlina in bister supernatant. To ni znak kvarjenja.

Injekcijsko brizgo je treba dobro pretresti, da dobimo homogeno suspenzijo. Pred cepljenjem morate DTPa-IPV suspenzijo v injekcijski brizgi, Hib prašek v viali in rekonstituirano cepivo vizualno pregledati glede morebitne prisotnosti kakršnih koli tujih delcev in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite kar koli od tega, morate cepivo zavreči.

Cepivo rekonstituiramo tako, da celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge (DTPa-IPV suspenzija) dodamo viali, ki vsebuje Hib prašek. Rekonstituirano cepivo morate nemudoma aplicirati. Podrobnejša navodila za rekonstitucijo cepiva:

1. Napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje DTPa-IPV suspenzijo pretresite.
2. Na napolnjeno injekcijsko brizgo s komponento DTPa-IPV nastavite iglo in vso vsebino brizge prenesite v vialo s Hib.
3. Iglo pustite v viali, vialo pa dobro pretresite. Prepričajte se, da se je prašek popolnoma raztopil.
4. Celotno količino mešanice izvlecite nazaj v injekcijsko brizgo.
5. Iglo zamenjajte z novo, primerno za injiciranje in cepivo injicirajte.
6. Če cepiva niste aplicirali neposredno po rekonstituciji, ga pred injiciranjem še enkrat dobro pretresite.
7. Neuporabljeno cepivo ali odpadni material varno zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/00780/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.03.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 17.06.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.12.2017