



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

**Infanrix[®], vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa (acelularna), adsorbovana
suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0,5ml**

Proizvođač: GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Adresa: 89, rue de l'Institut, 1330 Rixensart, Belgija

Podnosilac zahteva: Predstavništvo GlaxoSmithKline Export Limited Beograd

Adresa: Omladinskih brigada 88, 11 070 Novi Beograd, Republika Srbija

1. IME LEKA

Infanrix[®], suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa (acelularna), adsorbovana

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza vakcine (0,5 ml) sadrži:

Adsorbovani toksoid difterije	najmanje od 30 Internacionalnih jedinica (I.J.)
Adsorbovani toksoid tetanusa	najmanje od 40 Internacionalnih jedinica (I.J.)
<i>Bordetella pertussis</i> antigeni:	
Adsorbovani toksoid pertusisa	25 mcg
Adsorbovani filamentozni hemaglutinin	25 mcg
Pertaktin (69 kDa protein spoljašnje membrane-69K)	8 mcg
Adsorbovan na aluminijum-hidroksid, hidrirani	0,5 mg Al ³⁺

Za spisak pomoćnih supstanci videti Odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Vakcina Infanrix[®] je bela, opalescentna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vakcina Infanrix[®] je indikovana za aktivnu imunizaciju dece protiv difterije, tetanusa i pertusisa počevši od 2. meseca života.

Vakcina Infanrix[®] je takođe indikovana za buster vakcinaciju dece starosti do 5 godina koja su prethodno imunizovana sa tri doze vakcine protiv difterije, tetanusa i pertusisa (bilo da su sadržale celularnu ili acelularnu pertusis komponentu).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Potrebno je primeniti preporučenu dozu vakcine (0,5 ml).

Vakcinacija protiv difterije, tetanusa i velikog kašlja započinje kad dete navrší dva meseca života i mora se završiti do navršenih šest meseci života deteta, a najkasnije do navršenih 12 meseci života.

Šema primarne imunizacije podrazumeva primenu 3 doze vakcine, uz primenu buster doze kad protekne jedna godina od potpune vakcinacije, a najkasnije do navršenih pet godina života deteta, odnosno, u skladu sa nacionalnim preporukama.

Razmak između dve doze vakcine ne sme biti kraći od jednog meseca.

Vakcina Infanrix[®] se može dati sa navršenih 2 meseca života.

Vakcina Infanrix[®] se takođe može primeniti kao buster doza kod dece starosti do 5 godina umesto kombinovane vakcine protiv difterije, tetanusa i pertusisa (videti Odeljak 4.1)

Vakcina Infanrix[®] se primenjuje intramuskularno. Preporučeno mesto primene je deltoidni mišić ili anterolateralna strana srednjeg dela bedra (mišić vastus lateralis). Kod dece starije od 1 godine, preporučuje se aplikacija u deltoidni mišić, pošto primena u anterolateralnu stranu bedra rezultuje čestim žalbama na hramanje usled bola u mišićima.

4.3. Kontraindikacije

Primena vakcine Infanrix[®] kontraindikovana je kod osoba sa poznatom preosetljivošću na bilo koji sastojak vakcine ili kod osoba kod kojih su se javili znaci preosetljivosti nakon prethodne primene vakcine Infanrix[®] ili vakcine protiv difterije, tetanusa i pertusisa (bilo da su sadržale celularnu ili acelularnu pertusis komponentu) ili vakcine protiv difterija i/ili tetanusa.

Primena vakcine Infanrix[®] je kontraindikovana kod dece kod koje se javila encefalopatija nepoznate etiologije u periodu od 7 dana nakon prethodne primene vakcine koja sadrži antigene *B. Pertussis*. U navedenim okolnostima potrebno je nastaviti vakcinaciju vakcinom protiv difterije i tetanusa.

Primena vakcine Infanrix[®] je kontraindikovana kod progresivnih neuroloških poremećaja, uključujući infantilne spazme, nekontrolisanu epilepsiju, progresivnu encefalopatiju. Vakcinu protiv pertusisa ne treba primeniti osobama sa ovakvim stanjima sve dok nije ustanovljena terapija i stanje pacijenta stabilizovano.

Kao i prilikom primene drugih vakcina, primenu vakcine Infanrix[®] treba odložiti kod osoba koje boluju od umerenog do teškog akutnog oboljenja (sa ili bez povišene temperature). Prisustvo blage infekcije ne predstavlja kontraindikaciju za imunizaciju.

Vakcinu Infanrix[®] ne treba primenjivati kod dece starije od 5 godina. U navedenoj starosnoj grupi potrebno je izostaviti primenu pertusis komponente.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dobra klinička praksa nalaže da imunizaciji treba da prethodi pregled anamneze (s posebnim osvrtom na prethodne imunizacije i moguću pojavu neželjenih dejstava) kao i klinički pregled pacijenta.

U slučaju da se neki od događaja navedenih u daljem tekstu može dovesti u korelaciju sa primenom DTP (celularne ili acelularne) vakcine, potrebno je pažljivo razmotriti odluku o primeni naredne doze vakcine koja sadrži komponente *B. Pertussis*. U pojedinim okolnostima, kao što je visoka incidenca pertusisa, potencijalna korist prevazilazi moguće rizike od primene vakcine, posebno iz razloga što navedeni događaji nisu trajnog

karaktera.

Primena celularne DTP vakcine može biti kontraindikovana kod dece, kod koje su se javile niže navedene reakcije nakon primene vakcine Infanrix®:

- Povišena telesna temperatura $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ unutar perioda od 48 sati nakon vakcinacije, koja nije povezana sa drugim prepoznatim uzrokom
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotono-hiporesponsivna epizoda) unutar perioda od 48 sati nakon vakcinacije
- Uporan, neutešan plač koji traje ≥ 3 sata, a javlja se unutar perioda od 48 sati nakon vakcinacije
- Konvulzije, praćene groznicom ili bez nje, koje se javljaju unutar perioda od tri dana nakon vakcinacije.

Postojanje febrilnih konvulzija u ličnoj anamnezi i porodična anamneza konvulzivnih napada ne predstavljaju kontraindikaciju za primenu vakcine.

HIV infekcija ne predstavlja kontraindikaciju za primenu vakcine.

Kao i kod ostalih vakcina koje se primenjuju injekcionim putem, potrebno je da uvek bude na raspolaganju injekcija sa rastvorom adrenalina za slučaj pojave anafilaktičke reakcije. Preporučuje se da dete ostane pod medicinskim nadzorom 30 minuta nakon vakcinacije.

Kao i druge vakcine protiv difterije, tetanusa i pertusisa, i vakcinu Infanrix® treba primeniti putem duboke, intramuskularne injekcije .

Savetuje se primena vakcine Infanrix® subkutanim putem kod dece sa trombocitopenijom ili poremećajem koagulacije, s obzirom da se kod dece sa navedenim poremećajem može javiti krvarenje nakon intramuskularne primene.

Tokom primarne imunizacije prevremeno rođenih beba (rođenih pre 28. gestacione nedelje) i onih sa anamnezom respiratornog imaturiteta treba razmotriti potencijalni rizik od apnee i potrebu za respiratornim monitoringom u toku 48-72 sata nakon vakcinacije.

S obzirom na visok stepen koristi od primene vakcine u ovoj grupi odojčadi, vakcinacija ne sme biti uskraćena ili odložena.

Vakcina Infanrix® se ni pod kojim uslovima ne sme primeniti intravenskim putem.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vakcina Infanrix® se može primeniti istovremeno sa drugim dečijim vakcinama. Ipak, preporučuje se da se vakcina protiv parotitsa (monovalentna ili kombinovana) primeni ili istovremeno sa vakcinom Infanrix® ili u intervalu od jednog meseca.

Vakcine koje se primenjuju injekcionim putem treba primeniti na različitim injekcionim mestima, osim vakcine Hiberix® koja se može mešati u istom špricu sa vakcinom Infanrix® .

Kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji ili kod imunodeficientnih pacijenata moguće je da neće doći do razvoja adekvatnog imunološkog odgovora.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Vakcina Infanrix® nije namenjena za primenu kod odraslih osoba.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Vakcina Infanrix® nije namenjena za primenu kod odraslih osoba.

4.8. Neželjena dejstva

Nakon primene pojedinačnih doza vakcine, svi znaci i simptomi bili su aktivno praćeni tokom kontrolisanih kliničkih studija i zabeleženi u medicinskoj dokumentaciji vakcinisanih osoba.

U tabeli navedenoj u daljem tekstu koja se zasniva na rezultatima iz komparativnih studija, sumirana je frekvencija očekivanih neželjenih dejstava prijavljenih tokom perioda od 48 sati nakon vakcinacije. Frekvencija javljanja neželjenih dejstava navedena je kao procenat primenjenih doza.

Zabeleženi simptomi	Primarna imunizacija		Buster vakcinacija			
	Infanrix® (1.275 doza)	DTP- celularna (455 doza)	Infanrix® nakon primarne imunizacije vakcinom Infanrix® (269 doza)	DTP- celularna nakon primarne imunizacije DTP - celularnom (92 doze)	Infanrix® nakon primarne imunizacije DTP- celularnom (237 doza)	DTP- celularna nakon primarne imunizacije DTP- celularnom (92 doza)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene						
- bol						
- crveni pečati (>2 cm)	2,5	19,1	15,6	55,4	15,8	59,3
- otok (>2 cm)	0,1	1,1	4,5	3,3	2,2	5,5
- povišena temperatura ≥ 38°C (rektalno)	0	1,3	3,0	7,6	1,5	5,5
- povišena temperatura ≥ 39,5°C (rektalno)	9,9	42,2	26,8	64,1	29,3	63,7
	0,2	1,3	0,4	4,3	0,7	4,4
Psihijatrijski poremećaji						
- insomnia/ uznemirenost	9,3	16,7	12,3	32,6	7,7	16,5
-neuobičajen plač	5,2	11,9	8,6	14,7	2,6	11,0
Gastrointestinal						

ni poremećaji	3,0	4,4	3,3	7,6	2,6	2,2
- povraćanje	5,9	6,8	11,2	13,0	8,1	16,5
- dijareja						
Poremećaji metabolizma i ishrane						
- gubitak apetita	4,2	20,7	7,1	43,5	12,5	29,7
Poremećaji nervnog sistema						
- pospanost	9,3	13,6	10,4	31,5	10,3	14,3

Dodatni podaci o primarnoj i buster imunizaciji dostupni su iz drugih studija. Navedene studije potvrđuju sigurnosni profil vakcine Infanrix[®], kako je sumirano u tabeli.

Studije su sprovedene kako bi se utvrdila incidenca pojave različitih reakcija lokalnog otoka nakon primene buster doze vakcine. Učestalost pojave navedenih reakcija je sledeća:

Veoma česta ($\geq 10\%$): lokalni otok na mestu primene vakcine (≤ 50 mm)

Česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$): lokalni otok na mestu primene vakcine (> 50 mm)

Povremena ($\geq 1/1.000$, < 100): difuzni otok (koji zahvata i susedne zglobove)*

*Deca kod kojih je primarna imunizacija kompletirana sa acelularnom vakcinom protiv pertusisa bila su pod većim rizikom od pojave reakcije otoka nakon primene buster doze nego deca kod koje je primenjena celularna vakcina protiv pertusisa.

Pojava lokalnog otoka na mestu primene vakcine (> 50 mm) i difuznog otoka bila je češća (veoma često i često, respektivno) prilikom primene buster doze vakcine između 4. i 6. godine života. Navedene reakcije su se povlačile, u proseku, nakon 4 dana.

Neočekivana neželjena dejstva navedena u daljem tekstu prijavljena su nakon primene vakcine Infanrix[®] bilo u okviru primarne imunizacije (ukupno 11.406 zabeleženih doza) ili kao buster doze nakon primarne imunizacije vakcinom Infanrix[®] (ukupno 2.363 zabeleženih doza) ili kao buster doze nakon primarne imunizacije celularnom DTP vakcinom (ukupno 606 zabeleženih doza).

Učestalost javljanja je definisana na sledeći način:

Veoma česta: $\geq 10\%$

Česta: $\geq 1\%$ i $< 10\%$

Povremena: $\geq 0,1\%$ i $< 1\%$

Retka: $\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$

Veoma retka: $< 0,01\%$

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Veoma retka : limfadenopatija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česta: dermatitis

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Česta: kašalj, rinitis, bronhitis, otežano disanje

Infekcije i infestacije

Česta: faringitis, ostali tipovi infekcija gornjih partija respiratornog trakta, otitis media, viralne infekcije

Poremećaji nervnog sistema

Povremena: glavobolja

Veoma retka: konvulzije ili hipotonus koji su praćeni potpunim i spontanim oporavkom

Imunološki poremećaji

Veoma retka :kao i kod ostalih vakcina, alergijske reakcije, uključujući anafilaktoidne reakcije

Podaci iz postmarketinškog praćenja:

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Trombocitopenija (prijavljena kod D i T vakcinacije)

Imunološki poremećaji

alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije

Poremećaji nervnog sistema

Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonično-hiporesponsivne epizode), konvulzije (sa ili bez povišene temperature) u okviru 2-3 dana od primene vakcine

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Apnea (videti odeljak 4.4)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Angioneurotski edem

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Otok čitavog ekstremiteta u koji je primenjena vakcina (kod dece primarno imunizovane vakcinom sa acelularnom pertusis komponentom češće se javljaju otoci nakon buster doze vakcine u odnosu na decu koja su primarno imunizovana vakcinom sa celularnom pertusis komponentom; ova reakcija obično traje 4 dana)

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja tokom postmarketinškog perioda. Neželjene reakcije su bile slične onim koje su prijavljene prilikom pravilne primene vakcine.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: bakterijske vakcine

ATC kod: J07 AX..

Imunološki odgovor nakon primarne imunizacije vakcinom Infanrix®

Mesec dana nakon primarne imunizacije (po trodoznoj šemi, kompletiranoj pre navršenog 6. meseca života) više od 99% odojčadi vakcinisanih vakcinom Infanrix® imalo je titar antitela na difteriju i tetanus veći od 0,1 I.J./ml.

Vakcina sadrži antigene PT, FHA i pertaktin za koje se smatra da imaju važnu ulogu u zaštiti protiv bolesti

koje izaziva *B. Pertussis*. U kliničkim studijama odgovor vakcinisanih na *B. Pertussis* antigene bio je viši od 95%.

Imunološki odgovor nakon primene četvrte (buster) doze vakcine Infanrix®

Nakon primene četvrte doze vakcine Infanrix® između 13. i 24. meseca života sva deca koja su prethodno primila tri doze vakcine Infanrix® imala su titar antitela na difteriju i tetanus viši od 0,1 I.J./ml i kod više od 96% dece došlo je do razvoja imunološkog odgovora na tri antigene komponente *B. Pertussis*.

Efikasnost zaštite vakcinom Infanrix®

Postignuta imunološka zaštita protiv tipičnog pertusisa (definisano od strane Svetske zdravstvene organizacije kao ≥ 21 dan paroksizmalnog kašlja sa pozitivni laboratorijskim nalazom) nakon primarne imunizacije vakcinom Infanrix® procenjena je u prospektivnoj slepoj studiji kontakta u domaćinstvu sprovedenoj pre primene četvrte doze vakcine kod dece u sekundarnom kontaktu u domaćinstvu sa decom obolelom od velikog kašlja (pertusis).

Na osnovu podataka navedene studije, efektivna zaštita postignuta nakon primene vakcine Infanrix® iznosila je 88,7%. Zaštita od laboratorijski potvrđenog blagog oblika bolesti (definisano kao 14 ili više dana bilo kog tipa kašlja) bila je 73% odnosno 67% (definisano kao 7 ili više dana bilo kog tipa kašlja)

- studija efikasnosti vakcine sponzorirana od strane NIH (National Institute of Health – USA) sprovedena u Italiji (šema primarne imunizacije 2, 4, 6 meseci). Utvrđena efikasnost vakcine iznosila je 84%. Nakon proširenja definicije pertusisa, tako da uključuje i klinički blage slučajeve (zavisno od vrste i trajanja kašlja), utvrđena je efikasnost vakcine Infanrix® od 71% protiv kašlja bilo kog tipa trajanja 7 dana i duže i 73% protiv kašlja bilo kog tipa trajanja 14 dana i duže.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ne zahteva se procena farmakokinetičkih karakteristika kod vakcina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci konvencionalnih studija bezbednosti i toksičnosti ne ukazuju na postojanje rizika primene vakcine kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Aluminijum (kao aluminijumhidroksid)
2-fenoksietanol
Natrijum -hlorid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Vakcina Infanrix[®] se ne sme mešati sa drugim vakcinama u istom špricu, osim sa vakcinom Hiberix[®].

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Vakcinu Infanrix[®] čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C, u frižideru.

Vakcinu ne zamrzavati. Ukoliko je vakcina bila zamrznuta, treba je odbaciti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Napunjeni injekcioni špric zapremine 1ml u kome se nalazi zapremina od 0,5 ml vakcine sa iglom koja može da bude 23G1, 25G5/8, 25G1. Klip šprica od sive butil gume. Napunjeni injekcioni špricevi na koje nije postavljena igla su zaštićeni kapičama od sive butil gume.

6.6. Upotreba i rukovanje

Vakcina Infanrix[®] je neprozirna, bela suspenzija u napunjenom injekcionom špricu. Tokom čuvanja vakcine može se uočiti prisustvo belog taloga i bistrog supernatanta.

Neophodno je da vakcina pre primene bude na sobnoj temperaturi i da se dobro promućka kako bi se dobila homogena, bela suspenzija. Vakcinu je pre primene potrebno vizuelno ispitati na prisustvo stranih čestica i/ili pojavu fizičkih promena. U slučaju opažanja neke od navedenih pojava, vakcinu je potrebno odbaciti.

Ukoliko se vakcina Infanrix[®] koristi za rekonstituciju vakcine Hiberix[®], neophodno je sadržaj vakcine Infanrix[®] prebaciti u bočicu u kojoj se nalazi vakcina Hiberix[®]. U navedenom slučaju potrebno je odbaciti rastvarač koji je namenjen za rekonstituciju vakcine Hiberix[®]. Nakon dodavanja sadržaja vakcine Infanrix[®] u bočicu vakcine Hiberix[®], dobijenu smešu je neophodno dobro promućkati. Smeša navedene dve vakcine je neznatno neprozirnija od same vakcine Infanrix[®]. Smešu vakcina ne koristiti u slučaju opažanja bilo kakve izmene izgleda. Nakon rekonstitucije vakcine Hiberix[®] vakcinom Infanrix[®] dobijenu smešu vakcina je potrebno primeniti što pre, intramuskularnim putem u anterolateralnu regiju butine.

6.7. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

U skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Predstavništvo GlaxoSmithKline Export Limited Beograd
Omladinskih brigada 88, 11 070 Novi Beograd, Republika Srbija

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

853/2009/12

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

20.03.2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2009
