

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI INFANRIX™

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

INFANRIX™ Vaccin DTPa: difteric (D), tetanic (T) și pertussis (component acelar) (Pa).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Infanrix™ conține toxoizi difteric, toxoid tetanic și trei antigene purificate (toxoid pertusis (PT)), hemaglutinină filamentoasă (HAF) și o proteină de membrană externă de 69 kilodaltoni (pertactină) adsorbite pe săruri de aluminiu. Toxinele difterică și tetanică obținute din culturi de *Corynebacterium diphtheriae* și *Clostridium tetani* sunt detoxifiate și purificate. Componentele vaccinale de pertusis acelar (TP, HAF și pertactina) sunt preparate din culturi de *Bordetella pertussis* aflate în faza I, din care TP, HAF și pertactina sunt extrase, purificate și tratate cu formaldehidă; TP este detoxifiată ireversibil. Toxoidul difteric, toxoidul tetanic și componentele vaccinale de pertusis acelar sunt adsorbite pe săruri de aluminiu. Vaccinul final se prezintă sub formă de suspensie salină.

Infanrix™ corespunde cerințelor Organizației Mondiale a Sănătății privind producerea substanțelor biologice și vaccinurile difteric și tetanic. La producerea vaccinului materie primă de origine umană nu se utilizează.

O doză de 0,5 ml de vaccin conține cel puțin 30 UI toxoid difteric, 40 UI toxoid tetanic, 25 μg TP, 25 μg HAF și 8 μg pertactină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ Suspensie injectabilă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice *Infanrix™* - este indicat pentru imunizare activă primară împotriva difteriei, tetanosului și pertussis începând de la vârsta de 2 luni.

Infanrix™ este indicat ca doză de rapel la copii imunizați anterior cu trei sau patru doze de vaccin DTPa sau vaccin difteric, tetanic și pertussis celular (DTPc).

4.2 Doze și mod de administrare Posologie: Doza recomandată de vaccin este de 0,5 ml.

Deoarece schemele de vaccinare diferă de la o țară la alta, acestea trebuie să fie în concordanță cu recomandările naționale.

Imunizarea primară constă din 3 doze cu rapeluri la vârsta de 2 ani și șase ani.

Mod de administrare: *Infanrix™* se injectează intramuscular profund.

Infanrix™ se administrează cu precauție la subiecții cu trombocitopenie sau afecțiuni hemoragice, deoarece se pot produce hemoragii în urma administrării intramusculare la acești subiecți.

***Infanrix™* NU VA FI ADMINISTRAT ÎN NICI UN CAZ INTRAVASCULAR**

4.3. Contraindicații *Infanrix™* nu se administrează subiecților cu hipersensibilitate cunoscută la oricare dintre componentele vaccinului sau celor care au prezentat fenomene de hipersensibilitate după o administrare anterioară de *Infanrix™*, vaccin difteric, vaccin tetanic sau vaccin DTPc (vaccin diftero-tetanic-pertussis celular).

Infanrix® este contraindicat în cazul copiilor care au avut în antecedente encefalopatie de etiologie necunoscută, survenită la 7 zile după o vaccinare anterioară cu un vaccin cu componenta pertussis. În aceste circumstanțe, vaccinarea trebuie continuată doar cu vaccin difteric și tetanic.

4.4 Atenționări și precauții speciale Conform regulilor de bună practică clinică, imunizarea trebuie să fie precedată de o revedere a istoricului medical (în mod special cu privire la o imunizare anterioară și o posibilă apariție a efectelor nedorite) și de o examinare clinică.

Ca și în cazul altor vaccinuri, administrarea de *Infanrix™* va fi amânată la subiecții cu stări febrile acute severe. Totuși, prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare.

Dacă oricare dintre efectele următoare au apărut în relație temporală cu administrarea de DTPa sau DTPc, decizia de a administra doze ulterioare de vaccin care conțin componenta pertussis trebuie analizată cu atenție. Pot exista circumstanțe, cum ar fi incidența mare a tusei convulsive, când beneficiile potențiale depășesc riscurile posibile, mai ales dacă efectele nu au fost asociate cu sechele permanente.

Următoarele efecte au fost considerate anterior contraindicații pentru DTPc și pot fi considerate acum ca fiind precauții generale:

- Temperatură $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal în termen de 48 ore de la vaccinare, care nu se datorează unei cauze identificabile.
- Colaps sau stare de pseudo-șoc (episod hipotonic-hiporesponsiv) într-un interval de timp de 48 de ore de la vaccinare.
- Plâns persistent, inconsolabil, care durează mai mult de 3 ore, în primele 48 ore de la vaccinare.
- Convulsii febrile sau afebrile, în primele 3 zile de la vaccinare.

Infecțiile cu virusul imunodeficienței umane (HIV) nu prezintă contraindicații pentru vaccinarea cu **InfanrixTM**.

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, se impune o supraveghere medicală adecvată, având la îndemână toate mijloacele necesare, în eventualitatea apariției unei reacții anafilactice consecutive administrării vaccinului – eventualitate de altfel rară. Din această cauză, persoana vaccinată trebuie să rămână sub supraveghere medicală timp de 30 min după imunizare.

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor difterice, tetanice și pertussis, vaccinul trebuie administrat prin injecție intramusculară profundă.

InfanrixTM se administrează cu precauție la subiecții cu trombocitopenie sau afecțiuni hemoragice, deoarece se pot produce hemoragii în urma administrării intramusculare la acești subiecți. După injecție, trebuie aplicată o presiune fermă (fără frecare) la locul administrării, cel puțin 2 minute.

InfanrixTM NU VA FI ADMINISTRAT ÎN NICI UN CAZ INTRAVASCULAR

La imunizarea primară a sugariilor născuți prematur (≤ 28 săptămâni de sarcină) și în special a celor cu istoric de prematuritate respiratorie se va lua în considerație riscul potențial de apnee și necesitatea de a monitoriza frecvența respirației pentru o perioadă de 48 – 72 ore. Deoarece beneficiul vaccinării este destul de mare la acest grup de sugari vaccinarea nu va fi amânată sau nu se va renunța la ea.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

InfanrixTM poate fi administrat în orice relație temporală cu alte vaccinuri pentru copii. **InfanrixTM** poate fi amestecat în aceeași seringă cu vaccinurile **Hiberix** (Hib) sau alte vaccinuri PRP-T Hib. Diferite vaccinuri injectabile administrate concomitent vor fi inoculate la nivelul unor zone anatomice de elecție diferite.

În cazul pacienților care primesc terapie imunosupresoare sau a pacienților cu imunodeficiență, este posibil să nu se obțină un răspuns imunologic adecvat.

4.6 Sarcină și alăptare Deoarece **InfanrixTM** nu se utilizează la adulți, nu sunt disponibile informații despre siguranța utilizării vaccinului în timpul sarcinii și alăptării.

4.7. Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje Nu este cazul.

4.8 Reacții adverse Informația prezentată mai jos este bazată pe datele obținute la 11400 subiecți. La administrarea dozei de rapel de **InfanrixTM** s-a raportat creșterea cazurilor de reactogenitate locală și febră comparativ cu imunizarea primară.

Frecvențele per doză sunt definite mai jos: Foarte frecvente: $\geq 10\%$. Frecvente: $\geq 1\%$ și $< 10\%$. Ocazionale: $\geq 0,1\%$ și $< 1\%$. Rare: $\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$. Foarte rare: $< 0,01\%$

Deregări ale sistemului sanguin și limfatic Foarte rare: limfadenopatie¹.

Deregări metabolice și de nutriție Frecvente: pierderea apetitului².

Deregări psihiatrice: Foarte frecvente: iritabilitate. Frecvente: agitație², plâns neobișnuit.

Deregări ale sistemului nervos: Foarte frecvente: somnolență. Ocazionale: cefalee¹.

Sistemul respirator Ocazionale: tuse¹, bronșită¹.

Deregări gastrointestinale Frecvente: tulburări digestive: diaree și vomă.

Deregări ale pielii și țesuturilor subcutanate Frecvente: prurit. Ocazionale: erupții cutanate. Rare: urticarie.

Afecțiuni generale și fenomene locale: Foarte frecvente: eritem, tumefiere la locul injectării (≤ 50 mm, febră $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$). Frecvente: durere², tumefiere la locul injectării (> 50 mm). Ocazionale: reacții locale la locul injectării, inclusiv indurații, oboseală¹, febră $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$, tumefiere difuză a coapsei cu afectarea articulațiilor adiacente³.

Date post-marketing: Deregări ale sistemului sanguin și limfatic Trombocitopenie⁴.

Deregări ale sistemului imun Reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice și anafilactoid.

Dereglări ale sistemului nervos: Colaps sau stare de șoc (episod hipotonic-hiporeactiv) și convulsii (cu/fără febră) timp de 2-3 zile după vaccinare.

Sistemul respirator Apnee (la copiii născuți prematur ≤ 28 săptămâni de sarcină).

Dereglări ale pielii și țesuturilor subcutanate Edem angioneurotic.

Afecțiuni generale și fenomene locale:

Tumefiere extinsă a coapsei injectate³.

¹ – raportată doar după administrarea dozei de rapel.

² – foarte frecventă la administrarea dozei de rapel.

³ - Copiii care au fost imunizați primar cu DTPa pot mai des să prezinte reacții locale (tumefiere) după administrarea dozei de rapel comparativ cu copiii imunizați primar cu DTPc. Tumefierea locală la locul injectării (> 50 mm) și cea difuză pot fi mai frecvente (foarte frecvente și frecvente, respectiv) în cazul administrării dozei de rapel la vârsta între 4 și 6 ani. Aceste reacții se remit peste 4 zile în mediu.

⁴ – raportate pentru vaccinurile D și T.

4.9 Supradozaj Cazuri de supradozaj au fost raportate în perioada de supraveghere post-marketing.

În momentul raportării reacțiile adverse sunt nespecifice dar similare celor raportate la administrarea normală a vaccinului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice *Grupa farmacoterapeutică:* vaccin bacterian; vaccin pertussis, (antigen purificat) în combinație cu anatoxine Cod ATC: J07A J52.

*Răspunsul imun la imunizarea primară cu **Infanrix**TM*

La o lună după vaccinarea primară cu trei doze în primele 6 luni de viață, mai mult de 99% din copiii vaccinați cu **Infanrix**TM aveau titruri de anticorpi mai mari de 0,1 UI/ml anti-difterie și anti-tetanos.

Vaccinul conține de asemenea PT, FHA și pertactină, antigene care sunt considerate a juca un rol important în protecția față de tusea convulsivă. În studiile clinice, răspunsul la aceste antigene pertussis a fost mai mare de 95%.

*Răspunsul imun la vaccinarea rapel cu **Infanrix**TM*

După administrarea dozei rapel de **Infanrix**TM în al doilea an de viață, (13-24 luni) toți copiii care au primit **Infanrix**TM aveau titruri de anticorpi mai mari de 0,1 UI/ml anti-difterie și anti-tetanos.

Răspunsul rapel la antigenele pertussis a fost constatat la mai mult de 96% din acești copii.

*Eficacitatea protectoare a vaccinului **Infanrix**TM*

Eficacitatea protectoare a vaccinului **Infanrix**TM față de boala tipică pertussis așa cum este definită de către O.M.S (≥ 21 zile de tuse paroxistică cu confirmare de laborator) a fost demonstrată în următoarele studii clinice:

- un studiu prospectiv, orb, realizat în Germania pe contacti familiari (schema 3, 4, 5 luni).

Pe baza datelor colectate de la contactii secundari, unde a existat un caz index cu boală pertussis tipică, eficacitatea protectivă a vaccinului a fost de 88,7%. Protecția față de boala de gravitate medie confirmată de laborator, definită ca 14 zile sau mai mult de tuse de orice tip, a fost de 73% și de 67% când a fost definită ca 7 zile sau mai mult de tuse de orice tip.

- un studiu de eficacitate sponsorizat de NIH (Institutul Național de Sănătate – SUA) realizat în Italia (schema 2, 4, 6 luni). Eficacitatea vaccinului a fost de 84%. Când definiția bolii pertussis a fost extinsă pentru a include cazurile clinice medii în ceea ce privește tipul și durata tusei, eficacitatea **Infanrix**TM a fost calculată la 71% în cazul tusei cu durată mai mare de 7 zile și de 73% în cazul oricărei tuse cu durată mai mare de 14 zile.

Răspunsul imun la HiberixTM când este administrat în amestec cu **Infanrix**TM

În majoritatea studiilor conduse pe sugari, utilizând diferite scheme de imunizare, la $\geq 95\%$ din copii a fost obținut un titru de anticorpi anti-PRP $\geq 0,15$ micrograme/ml (nivelul considerat general ca protector împotriva bolii Hib) la o lună după a treia doză. În orice caz, media geometrică a titrurilor anti-PRP la copiii cărora li s-a administrat vaccinul HiberixTM în amestec cu **Infanrix**TM în cadrul schemei de imunizare primară cu **Infanrix**[®], a fost de aproximativ o treime din titrurile observate la copiii care au primit HiberixTM printr-o injecție separată.

Răspunsul la componentele DT și Pa nu s-a redus în urma administrării Infanrix™ în amestec cu Hiberix™.

Administrarea unei doze rapel de Hiberix™ în timpul celui de al doilea an de viață la copiii care au primit în schema de vaccinare primară Hiberix™ în amestec cu Infanrix™ au avut în majoritate titruri anti-PRP $\geq 1,0$ micrograme/ml.

5.2 Proprietăți farmacocinetice Evaluarea proprietăților farmacocinetice pentru vaccinuri nu este necesară.

5.3 Date preclinice de siguranță Au fost efectuate testele corespunzătoare de siguranță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților: Săruri de aluminiu, Clorură de sodiu, Apă pentru injecții. Formaldehida și Polisorbat 80 sunt prezenți ca solvenți reziduali în urma procesului de fabricație.

6.2 Incompatibilități Infanrix™ poate fi utilizat pentru a reconstitui vaccinul Hiberix™. Nu se amestecă alte vaccinuri în aceeași seringă cu Infanrix™ în afara celor specificate de către producător.

6.3 Perioada de valabilitate Data de expirare a vaccinului este indicată pe etichetă și pe ambalaj. În condiții de depozitare la temperaturi între 2-8°C, perioada de valabilitate este de 36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare Infanrix™ trebuie păstrat la temperaturi între 2-8°C, în ambalajul original (protejat de lumină).

A nu se congela. Aruncați vaccinul dacă a fost congelat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului Infanrix™ prezintă o suspensie de culoare albă turbidă în flacon (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butil) sau seringă preumplută (sticlă tip I) cu capac de protecție (cauciuc butil) cu sau fără ace, în ambalaje din carton sigilate.

În cursul depozitării, conținutul poate prezenta un depozit alb fin, cu un supernatant limpede, incolor.

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manevrarea cu el.

În timpul depozitării, se observă un depozit alb și un supernatant clar. Vaccinul trebuie bine agitat pentru a obține o suspensie omogena turbidă și trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a observa orice particulă străină și/sau variații în aspectul fizic. Dacă se observă unul din cazurile de mai sus, vaccinul trebuie aruncat.

În cazul administrării în amestec cu Hiberix™

Vaccinul DTPa poate fi utilizat pentru a reconstitui Hiberix™ prin adăugarea întregului conținut al ambalajului primar al vaccinului DTPa în flaconul care conține pastila liofilizată de Hiberix™. După adăugarea vaccinului DTPa peste pastilă, amestecul trebuie bine agitat. Vaccinul reconstituit nu se injectează decât după ce pastila a fost dizolvată în întregime.

Înainte de administrare, conținutul seringii sau flaconului trebuie examinat vizual atât înainte cât și după agitare, pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine, vaccinul trebuie aruncat.

După reconstituire, vaccinul trebuie injectat imediat. Instrucțiunile complete de reconstituire sunt:

1. Atașați un ac la seringă (în cazul în care vaccinul DTPa este furnizat în flacon, aspirați mai întâi suspensia într-o seringă)
2. Injectați conținutul seringii cu vaccinul DTPa în flaconul ce conține Hib.
3. Cu acul încă inserat, agitați puternic flaconul cu Hib și examinați până se dizolvă complet.
4. Aspirați întregul amestec înapoi în seringă.
5. Înlocuiți acul cu un ac mai mic și administrați vaccinul prin injecție intramusculară.
6. Dacă vaccinul nu este administrat imediat, agitați puternic din nou soluția înainte de injecție.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., 89, Rue de l'Institut, 1330- Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE 12762

9. DATA PRIMEI ÎNREGISTRĂRI SAU REÎNREGISTRĂRI 10.04.2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI aprilie 2008.