

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tritanrix HepB, injekční suspenze
Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (celobuněčná) (Pw) a hepatitidy B (rDNA) (HBV),
(adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0.5 ml) obsahuje:

| | |
|---------------------------------------------------------|-------------------|
| Diphtheriae anatoxinum ¹ | ne méně než 30 IU |
| Tetani anatoxinum ¹ | ne méně než 60 IU |
| <i>Bordetella pertussis</i> (inaktivovaná) ² | ne méně než 4 IU |
| Antigenum tegiminis hepatitidis B ^{2,3} | 10 mikrogramů |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| ¹ Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý | 0,26 miligramů Al ³⁺ |
| ² Adsorbováno na fosforečnan hlinitý | 0,37 miligramů Al ³⁺ |
| ³ Vyrobeno na kultuře kvasinkových buněk (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) rekombinantní DNA technologií | |

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.
Zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tritanrix HepB je určen pro aktivní imunizaci proti difterii, tetanu, pertusi a hepatitidě B (HBV) pro děti ve věku od 6 týdnů výše (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 0,5 ml.

Základní očkování:

Základní vakcinační schéma se skládá ze tří dávek podaných v prvních 6 měsících života. Tam, kde se HBV vakcína nepodává hned po narození, se kombinovaná vakcína může aplikovat již od 8. týdne věku dítěte. V zemích s vysokou endemicitou HBV, kde se ihned po narození provádí vakcinace proti HBV, se má v této praxi pokračovat. Za těchto okolností by očkování kombinovanou vakcínou mělo začít ve věku 6 týdnů.

Tři dávky vakcíny se musí aplikovat v odstupu nejméně 4 týdnů.

Pokud se Tritanrix HepB podává podle schématu 6-10-14 týdnů, doporučuje se kvůli zlepšení ochrany podat při narození dávku HBV vakcíny.

U dětí narozených matkám - nosičkám HBV by se neměla užívaná profylaktická opatření proti hepatitidě B měnit. To si může vyžádat oddělené očkování vakcínami proti HBV a DTPw a zahrnovat i aplikaci HBIG ihned po narození.

Přeočkování:

Posilovací dávka vakcíny Tritanrix HepB vede ke zvýšení reaktogenity, s čímž je třeba počítat při podávání této dávky během druhého roku života. Podání posilovací dávky by se tedy mělo řídit místními doporučeními.

Posilovací dávku trivalentní DTP vakcíny se doporučuje podat před koncem druhého roku života. Pro dlouhodobou ochranu proti HBV může být podána po prvním roce života také posilovací dávka vakcíny proti hepatitidě B. V současné době se však nepovažuje přeočkování proti hepatitidě B za nutné.

Způsob podání

Tritanrix HepB je určen k hluboké intramuskulární aplikaci, nejlépe do anterolaterální strany stehna.

Pacientům s trombocytopenií nebo s krvácivými stavy se doporučuje aplikovat vakcínu subkutánně (viz bod 4.4)

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli z pomocných látek.

Hypersensitivita po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi nebo hepatitidě B.

Očkování vakcínou Tritanrix HepB se má odložit u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním.

Tritanrix HepB je kontraindikován u dětí, u nichž se objevila encefalopatie neznámé etiologie během sedmi dnů následujících po předchozí aplikaci jakékoliv vakcíny obsahující pertusovou složku. V těchto případech je třeba pokračovat ve vakcinaci pouze DT a HBV vakcínami.

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 klinické vyšetření očkovaného.

Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc. Proto musí očkováný jedinec zůstat 30 minut po vakcinaci pod lékařským dohledem.

Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny Tritanrix HepB k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit další přeočkování vakcínou obsahující pertusovou složku.

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 ≥ 3 hodiny v průběhu 48 hodin po očkování.

Křeče s horečkou nebo bez ní v průběhu prvních 3 dnů po očkování.

Za určitých okolností, například v případech vysokého výskytu dávivého kašle, však možný přínos imunizace převáží možná rizika.

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

Výskyt febrilních křečí v anamnéze, stavy s křečemi v rodinné anamnéze, SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze a nežádoucí účinky po aplikaci vakcíny Tritanrix HepB v rodinné anamnéze nejsou kontraindikací pro použití této vakcíny.

Infekce HIV nepředstavuje kontraindikaci pro očkování vakcínou proti difterii, tetanu, pertusi a HBV. Vakcinace imunosuprimovaných pacientů, např. pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí vyvolat očekávanou imunologickou odpověď.

Pacientům s trombocytopenií nebo s krvácivými stavy se má Tritanrix HepB aplikovat s opatrností, protože u nich může po intramuskulární aplikaci dojít ke krvácení.

TRITANRIX HepB NESMÍ BÝT V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ APLIKOVÁN INTRAVENÓZNĚ

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 ≤ 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

Je běžnou praxí podávat dětem při jedné příležitosti různé injekční vakcíny; přitom jsou injekční vakcíny aplikovány do různých míst.

Tritanrix HepB může být aplikován buď současně do různých míst nebo v časovém odstupu s ostatními dětskými vakcínami, jestliže je to v souladu s místně doporučeným očkovacím kalendářem

V klinických studiích byl Tritanrix HepB aplikován souběžně s perorální polio vakcínou (OPV) a s vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). V těchto studiích nebyla sledována imunitní odpověď vůči polio vakcíně; podle předchozích zkušeností se současným očkováním vakcínami proti DTP, OPV a HBV však nebyly zjištěny žádné interference. V několika klinických studiích byl Tritanrix HepB použit k rekonstituci lyofilizované Hib vakcíny (Hiberix); na žádný z těchto antigenů nebyla zjištěna interference v imunitní odpovědi ve srovnání s odpovědí pozorovanou po aplikaci vakcín do různých míst. (viz bod 6.2).

U pacientů s imunosupresivní terapií nebo u pacientů s imunodeficiencí nemusí být dosaženo přiměřené protilátkové odpovědi.

4.6 Těhotenství a kojení

Tritanrix HepB není určen k očkování dospělých. Údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství nebo laktace proto nejsou známy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie:

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu zahrnující zarudnutí, otok a bolestivost.

V časové souvislosti s podáním vakcíny Tritanrix HepB se mohou vyskytnout následující celkové nežádoucí účinky:

Frekvence jsou vyjádřeny jako:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Poruchy nervového systému:

velmi časté: ospalost

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

časté: bronchitis,

méně časté: dýchací poruchy

Gastrointestinální poruchy:

velmi časté: problémy při krmení

časté: gastrointestinální příznaky jako je zvracení a průjem

Infekce a zamoření:

časté: zánět středního ucha, pharyngitida

méně časté: pneumonie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

velmi časté: horečka, otok, bolest a zarudnutí

Poruchy imunitního systému:

velmi vzácné: alergické reakce včetně anafylaktické a anafylaktoidní reakce a onemocnění podobné sérové nemoci

Psychiatrické poruchy:

velmi časté: neobvyklý pláč, podrážděnost.

V prospektivní srovnávací studii, kde se srovnávalo očkování kombinovanou DTPw-HBV vakcínou se současným očkováním DTPw a HBV vakcínami podávanými odděleně, byl častěji hlášen výskyt bolesti, zarudnutí, otoků a horečky u skupiny, která byla očkována kombinovanou vakcínou. Srovnání je v následující tabulce:

| | Skupina 1 | Skupina 2 | |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------|-----|
| | DTPw-HBV (v kombinaci) | DTPw (samostatně) | HBV |
| Počet hlášených symptomů | 175 | 177 | 177 |
| Lokální symptomy (%) | | | |
| Bolestivost Celkem | 32.0 | 15.3 | 2.8 |
| Vážné případy* | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Zarudnutí Celkem | 38.9 | 27.1 | 5.1 |
| > 2cm | 9.1 | 3.4 | 0.6 |
| Otoky Celkem | 30.9 | 21.5 | 4.5 |
| > 2cm | 10.9 | 3.4 | 0.6 |
| Celkové symptomy (%) | | | |
| Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 53.1 | 35.0 | |
| Horečka $> 39.5^{\circ}\text{C}$ | 1.1 | 0.0 | |

* podle rodičů hlášeno jako nežádoucí ovlivnění denní aktivity dětí

U obou skupin měla většina nežádoucích účinků krátkodobé trvání.

- Postmarketingové sledování:

Poruchy nervového systému:

Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyposespzivní epizoda).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených v ≤ 28 . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)

- Zkušenosti s vakcínou proti hepatitidě B:

Poruchy krve a lymfatického systému:

Trombocytopenie

Poruchy nervového systému:

Křeče.

Tento léčivý přípravek obsahuje jako konzervační prostředek thiomersal (organická sloučenina rtuti) a je možné, že by se mohly vyskytnout reakce z přecitlivělosti (viz bod 4.3).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinované bakteriální a virové vakcíny. ATC kód: J07CA05.

Tritanrix HepB obsahuje difterický (D) a tetanický (T) toxoid, inaktivovanou bakterii pertuse (Pw) a purifikovaný hlavní povrchový antigen viru hepatitidy B (HBV), které jsou adsorbované na soli alumina.

D a T toxoidy se připravují z toxinů kultur *Corynebacterium diphtheriae* a *Clostridium tetani* inaktivací formaldehydem za použití zavedené technologie. Pw složka se připravuje tepelnou inaktivací fáze I kultury bakterií *Bordetella pertussis*.

Povrchový antigen HBV (HBsAg) je produkován metodami genového inženýrství na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*), do kterých byl zaveden gen kódující hlavní povrchový antigen HBV. HBsAg vzniklý v kvasinkových buňkách je purifikován několika fyzikálně-chemickými metodami. HBsAg vytváří spontánně, bez chemického zásahu, sférické částice o průměru 20 nm, obsahující neglykosylovaný HBsAg polypeptid a lipidovou matici skládající se hlavně z fosfolipidů. Rozsáhlými testy bylo prokázáno, že tyto částice mají charakteristické vlastnosti přírodního HBsAg.

Byla hodnocena čtyři rozdílná schémata (6-10-14 týdnů, 2-4-6 měsíců, 3-4-5 měsíců nebo 3-4,5-6 měsíců) odpovídající běžné vakcinační praxi v různých zemích, spočívající v podání tří dávek během prvních 6 měsíců života.

Jeden měsíc po ukončení základního očkování byly pro každou komponentu vakcíny zjištěny následující imunitní odpovědi.

Celkové procento subjektů, u kterých byly jeden měsíc po ukončení základního očkování vakcínou Tritanrix HepB titry protilátek \geq titrům, které byly při ukončení studie (cut-off):

| Protilátky (cut-off) | 6-10-14 týdnů | 2-4-6 měsíců; 3-4-5 měsíců a 3-4,5-6 měsíců |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------|
| | % | % |
| Protilátky proti difterii (0,1 IU/ml) † | 93,1 | 99,7 |
| Protilátky proti tetanu (0,1 IU/ml) † | 100 | 100 |
| Protilátky proti <i>B. Pertussis</i> (odpověď na očkování) †† | 97,2 | 97,7 |
| Protilátky proti HBs (10 mIU/ml) † | 97,7* | 99,2 |

* v podskupině dětí, kterým nebyla podána v době narození vakcína proti hepatitidě B, mělo 89,9 % subjektů titry protilátek proti HBs \geq 10 mIU/ml

† cut-off akceptováno jako údaj postačující k ochraně

†† odpověď na očkování: % subjektů, u kterých došlo k odpovědi na antigen *Bordetella pertussis*

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Posouzení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadováno.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Thiomersal

Chlorid sodný
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Přípravek nesmí být smíchán s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v lahvičce (sklo typu I) s uzavírací zátkou (butylpryž) – velikosti balení 1.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tritanrix HepB může být smíchán s lyofilizovanou Hib vakcínou (Hiberix).

Během skladování je možno pozorovat bílou usazeninu a čirý supernatant.

Vakcína musí být před použitím protřepána, aby vznikla homogenní zakalená bílá suspenze a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, 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/1/96/014/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. července 1996.

Datum posledního prodloužení: 19. července 2006.

10. DATUM REVIZE TEXTU