

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Cjepivo protiv difterije i tetanusa sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbirano, Imunološki zavod, 1 doza, suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv difterije i tetanusa sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbirano, Imunološki zavod, 10 doza, suspenzija za injekciju

Vaccinum diphtheriae et tetani, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Kvantitativni sastav:

Jedna doza cjepiva (0,5 ml) sadržava:

Djelatne tvari:

toksoid difterije ne manje od 2 IU

toksoid tetanusa ne manje od 20 IU

adsorbirani na aluminijev fosfat, (adjuvans) ne više od 1,25 mg Al³⁺

Pomoćne tvari: sadržava tiomersal, vidjeti dio 4.8. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Ostatak iz proizvodnje djelatne tvari od kliničkog značaja: formaldehid, vidjeti dio 4.3

Ovo cjepivo je dostupno u jednodoznom i višedoznim spremnicima. Za višedozne spremnike vidjeti dio 6.5 za broj doza po spremniku.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Cjepivo je mliječno bijela do sivkasto-žućkasta suspenzija; stajanjem može doći do pojave taloga bijele do sivo-žućkaste boje koji protresanjem nestaje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cjepivo potiče aktivnu zaštitu od difterije i tetanusa u djece starije od 7 godina i odraslih.

Prema Programu obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj, cjepivo se primjenjuje u sedmoj, četrnaestoj i devetnaestoj godini života.

S obzirom da se razina antitijela protiv difterije smanjuje brže od razine antitijela protiv tetanusa, preporuča se docjepljivanje odraslih osoba nakon utvrđivanja imunosti protiv difterije.

Putnici u zemlje s endemičnom i epidemijskom difterijom trebali bi se također docijepiti nakon utvrđivanja razine imunosti protiv difterije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna doza cjepiva je 0,5 ml.

Način primjene

Cjepivo se injicira u mišić u područje gornjeg lateralnog glutealnog kvadranta ili u deltoidni mišić.

Prije primjene cjepivo treba dobro protresti.

Vizualno provjeriti boju i homogenost suspenzije!

Za svako cijepljenje treba upotrijebiti novu sterilnu štrcaljku i iglu. Ne smije se cijepiti istom iglom kojom se cjepivo vadilo iz bočice. Treba paziti da cjepivo ne curi po vanjskom obodu igle, kako bi se izbjegla reakcija na aluminijev fosfat.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindicirano je cijepiti u slučajevima:

- akutne infektivne bolesti i/ili febrilnog stanja;
- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari cjepiva (tiomersal) ili na ostatne tvari iz proizvodnje koje mogu biti prisutne u tragovima (formaldehid).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije imunizacije potrebno je uzeti iscrpnu anamnezu.

Docjepljivanje češće nego što je preporučeno može uzrokovati izraženije nuspojave nakon cijepljenja. Pri imunizaciji odraslih osoba nužno je voditi računa o reaktogenosti toksoida difterije. Toksoid difterije može izazvati lokalne, a katkad i generalizirane reakcije u osoba koje su senzibilizirane na taj antigen.

Ukoliko se prilikom prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa pojavio Guillain-Barreov sindrom ili brahijalni neuritis, odluka o cijepljenju bilo kojim cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa treba se bazirati na procjeni mogućih koristi ili rizika.

Cjepivo se mora pažljivo primijeniti kod pacijenata s trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi, jer prilikom cijepljenja u mišić može doći do krvarenja.

Cjepivo se ne smije primijeniti u krvnu žilu.

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, iz preventivnih razloga potrebno je osigurati odgovarajući medicinski nadzor i liječenje zbog rijetkih slučajeva anafilaksije nakon primjene cjepiva.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepivo se može primjenjivati istodobno s drugim pedijatrijskim cjepivima.

Pri istodobnoj primjeni ne smiju se miješati druga cjepiva s Cjepivom protiv difterije i tetanusa sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbiranim **u istoj štrcaljki**.

Različita injekciona cjepiva se moraju primijeniti na različitim mjestima uboda.

Osobe na imunosupresivnoj terapiji i s urođenom ili stečenom imunodeficijencijom, mogu na cijepljenje odgovoriti smanjenom količinom antitijela.

4.6. Trudnoća i dojenje

Preporučuje se pričekati sa cijepljenjem do kraja drugog tromjesečja trudnoće.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije zabilježen.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA-i i prema kategorijama učestalostima koje su izračunate na temelju postmarketinških prijava u odnosu na broj primijenjenih doza:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Vrlo rijetko: oticanje drenirajućih limfnih čvorova.

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo rijetko: mučnina, povraćanje.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: lokalne reakcije na mjestu primjene cjepiva (crvenilo, edem, bol, toplina i svrbež), opsežni edemi ekstremiteta na kojima je primijenjeno cjepivo, prolazno povišenje temperature (rijetko više od 39 °C, u trajanju od 24 do 48 sati), tresavica, zimica i umor.

U neke djece na mjestu primjene cjepiva mjesec dana i dulje, perzistira kvržica koja nastaje kao reakcija na aluminijev fosfat.

Poremećaji imunološkog sustava:

Vrlo rijetko: alergijska reakcija na sastojke cjepiva (npr. alergijski dermatitis, oteknuće usne, periorbitalni edem).

Kod hiperimuniziranih osoba, kao posljedica alergijskih reakcija na protein difterije mogu se javiti izraženije lokalne i opće reakcije.

Poremećaji živčanog sustava:

Vrlo rijetko: konvulzije, encefalopatija, hipotonija, sinkopa, omaglica, glavobolja, kompleksni sindrom regionalne boli.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: eritem, osip, urtikarija.

Ovaj lijek sadrži tiomersal (organski spoj žive) kao konzervans. Stoga može doći do alergijske reakcije (vidi točku 4.3. kontraindikacije).

Potencijalne nuspojave:

(odnosno nuspojave koje su prijavljene za druga cjepiva koja sadrže komponentu tetanusa, a nisu dosada zabilježene kod primjene ovog cjepiva):

Poremećaji živčanog sustava:

Brahijalni neuritis i Guillain-Barre sindrom su prijavljeni nakon primjene cjepiva koja sadrže toksoid tetanusa.

4.9. Predoziranje

Nije zabilježeno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva, Bakterijska cjepiva, Cjepivo protiv tetanusa, toksoid tetanusa u kombinaciji s toksoidom difterije, ATK oznaka: J07AM51

Djelotvornost toksoida tetanusa kao cjepnog antigena potvrđena je u brojnim terenskim ispitivanjima; imunizacija tetanusnim toksoidom jedan je od najdjelotvornijih profilaktičkih postupaka. Samo dvije bolesti, malarija i stečena imunodefijencija (AIDS), utječu na razvoj

imunoreakcije protiv tetanusa. Tri doze tetanusnog toksoida induciraju značajnu produkciju antitoksina; raspon antitijela je između 1 i 10 IU/ml (*in vivo* neutralizacijski test). Nakon tri doze cjepiva protiv difterije u dojenačkoj dobi, koje se najčešće primjenjuje u kombinaciji s drugim antigenima (npr. tetanusa, hripavca, dječje paralize), praktički sva djeca razviju titar protutijela viši od 0,01 IU/ml (*in vivo* neutralizacijski test). Koncentracija antitijela protiv toksoida difterije između 0,01 i 0,09 IU/ml znak je imunosti, mada je za potpunu zaštitu od obolijevanja potrebna razina antitijela $\geq 0,1$ IU/ml.

Opća svojstva djelatne tvari:

Djelatnu tvar u cjepivu protiv difterije i tetanusa sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbiranim, Imunološki zavod predstavljaju purificirani difterijski i tetanusni toksoid adsorbirani na aluminij fosfat.

Ishodni materijal za proizvodnju dobiva se stacionarnom kultivacijom bakterije *Clostridium tetani* soj Harvard 49 205 (porodica *Bacillaceae*, rod *Clostridiae*) preporučen od WHO, te submerznom kultivacijom bakterije *Corynebacterium diphtherae* soj Park-Wiliams No.8 (porodica *Corynebacteriaceae*, rod *Corynebacterium*).

Filtracijom bakterijske kulture *C. tetani* i formaldehidnom detoksikacijom dobivenog toksina dobiva se tetanusni toksoid. Postupcima koncentriranja i purifikacije priređuje se sterilno filtrirani purificirani tetanusni toksoid.

Difterijski toksoid je produkt dobiven formaldehidnom detoksikacijom koncentriranog i purificiranog toksina izdvojenog iz fermentorske kulture odabranog soja *Corynebacterium diphtheriae*.

Tako priređeni tetanusni i difterijski toksoid su imunizirajući antigeni i koristi se kao djelatna tvar u pripremi Cjepiva protiv difterije i tetanusa sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbiranim, Imunološki zavod.

Opća svojstva adjuvanta:

Aluminijevi su spojevi jedini adjuvanti čija je uporaba široko rasprostranjena u proizvodnji cjepiva za primjenu u ljudi. Iako se alternativni adjuvanti uvode u upotrebu, aluminijevi će spojevi opstati još mnogo godina zbog njihove neškodljivosti i dobrog adjuvantnog učinka u imunoreakciji protiv različitih antigena. Mehanizam adjuvantnog učinka aluminijevih spojeva temelji se na:

- a) stvaranju depoa
- b) djelotvornom prihvatu antigena adsorbiranog za čestice aluminija od strane antigen prezentirajućih stanica upravo zbog partikularne prirode i optimalne veličine ($< 10 \mu\text{m}$)
- c) stimulaciji imunokompetentnih stanica organizma kroz aktivaciju komplementa, indukciju eozinofila i aktivaciju makrofaga.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Evaluacija farmakokinetičkih parametara ne zahtjeva se za cjepiva.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna neklinička ispitivanja nisu rađena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

tiomersal
natrijev klorid
natrijev karbonat, bezvodni
sterilizirana voda za injekcije

Adjuvanti su navedeni u dijelu 2.

6.2. Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti cjepiva u originalnom pakovanju je 3 godine pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Nakon otvaranja jednodoznog spremnika, cjepivo treba odmah upotrijebiti.

Cjepivo u desetodoznim bočicama se smije koristiti unutar 24 sata nakon prvog otvaranja bočice, uz pridržavanje pravila asepsa pri rukovanju. Kemijska i fizička stabilnost u uporabi, utvrđena je za 24 sata pri 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološke točke gledišta, cjepivo valja odmah upotrijebiti. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, za vrijeme od prvog otvaranja spremnika i uvjete prije uporabe, odgovornost snosi korisnik i ne smije biti duže od 24 sata pri 2 °C do 8 °C.

Cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Cjepivo treba čuvati zaštićeno od svjetlosti, pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne smije se zamrzavati! Pri nižoj temperaturi cjepivo mijenja fizikalna svojstva te više nije za upotrebu.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Cjepivo protiv difterije i tetanusa sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbirano, Imunološki zavod, 1 doza

Unutarnji spremnik: staklena ampula.

„One point cut“ ampula od bezbojnog cijevnog stakla, I hidrolitičke skupine, volumena 2 ml.

1 staklena ampula sadrži 1 dozu cjepiva (0,5 ml suspenzije za injekciju).

Cjepivo protiv difterije i tetanusa sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbirano, Imunološki zavod, 10 doza

Unutarnji spremnik: staklena bočica.

Bočica od bezbojnog cijevnog stakla, I hidrolitičke skupine; zatvorena liofilizacijskim čepom od brom-butil gume s aluminijsko-plastičnom «flip-off» kapičicom, volumena 5 ml.

1 staklena bočica sadrži 10 doza cjepiva (5 ml suspenzije za injekciju).

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Cjepivo je namijenjeno cijepljenju djece iznad 7 godina i odraslim osobama.

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, odgovarajuće liječenje i medicinski nadzor trebaju uvijek biti lako dostupni za slučaj pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Cjepivo primijeniti u izvornom obliku, nije ga potrebno razrjeđivati ili rekonstituirati.

Cjepivo treba doseći sobnu temperaturu prije uporabe.

Prije primjene suspenziju cjepiva treba pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje.

U slučaju uočavanja takvih promjena, cjepivo se ne smije koristiti.

Dobro protresti neposredno prije uporabe.

Radi sprečavanja prijenosa infekcija prilikom cijepljenja, nužno je za svakog pojedinca koristiti nove sterilne igle i nove sterilne štrcaljke.

Ne smije se miješati s drugim lijekovima u istoj štrcaljki.

Ovo cjepivo se ni u kom slučaju ne smije primijeniti u krvnu žilu.

Nakon otvaranja jednodoznog spremnika, cjepivo treba odmah upotrijebiti.

Cjepivo u desetodoznim bočicama se smije koristiti unutar 24 sata nakon prvog otvaranja bočice, kada je potrebno na bočicu upisati datum i vrijeme prvog otvaranja te je potrebno slijediti navedeno:

- pridržavati se pravila asepsa pri rukovanju,
- skinuti plastiku s aluminijskih kapica, a aluminijske kapice ostaviti,
- prije uzimanja svake doze cjepivo treba dobro protresti i mjesto uboda na čepu bočice obrisati 70 % etilnim alkoholom te pričekati 30 sekundi da se čep osuši,
- doze uzimati iglom dužine 2,5 cm i štrcaljkom od 1 ml (Ph. Eur. propis),
- nakon uzimanja doza, cjepivo odmah pohraniti na temperaturi od 2 °C do 8 °C,
- ne ostavljati iglu u čepu bočice nakon izvlačenja zbog mogućnosti zagađenja cjepiva.

Cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakovanju!

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Imunološki zavod d.d.,
Rockefellerova 2,
10000 Zagreb, Republika Hrvatska
Tel: 01 64 14 100
Fax: 01 64 14 103
E-pošta: ured@imz.hr

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Pakovanje s 1, 10 ili 50 staklenih ampula s 1 dozom cjepiva: UP/I-530-09/11-02/655

Pakovanje s 1 ili 50 staklenih bočica s po 10 doza cjepiva: UP/I-530-09/11-02/656

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pakovanje s 1 staklenom ampulom s 1 dozom cjepiva: 27.11.1989./26.04.2013.

Pakovanje s 10 ili 50 staklenih ampula s 1 dozom cjepiva: 14.08.2000./26.04.2013.

Pakovanje s 1 staklenom bočicom s po 10 doza cjepiva: 27.11.1989./26.04.2013.

Pakovanje s 50 staklenih bočica s po 10 doza cjepiva: 14.08.2000./26.04.2013.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA Travanj, 2013.