

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ДИФТЕТКОК / ДИФТЕТКОК

ВАКЦИНА ПРОТИВ ДИФТЕРИЈА, ТЕТАНУС И ПЕРТУСИС (АДСОРБИРАНА)

КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ДИФТЕТКОК претставува суспензија, изработена со загревање на инактивирана *B.pertussis* и прочистени токсоиди на *Diphtheria* и *Tetanus*, припремени со третирање на токсоидите на дифтерија и тетанус, кои се произведуваат во растот на *Corynebacterium diphtheria* и *Clostridium tetani* во биоферментол со формалдехид за да станат нетоксични, но без губење на нивната имуногена потенција. Како конзерванс се користи тиомерсал.

ДИФТЕТКОК, 1-доза (0,5 ml) содржи:

	Состав	Доза
Активни состојки	Прочистен <i>Diphtheria</i> Toxoid	Не помалку од 30 IU
	Прочистен <i>Tetanus</i> Toxoid Inactivated	Не помалку од 40 IU
	<i>B.pertussis</i> суспензија	Не помалку од 4 IU
Останати состојки	Алуминиум хидроксид (Al^{+++})	≤ 1.25 mg
	Тиомерсал	0,045 mg
	Натриум хлорид	4,25 mg
	Вода за инјекции	q.s. 0.5ml

2. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

ДИФТЕТКОК претставува суспензија за инјектирање.

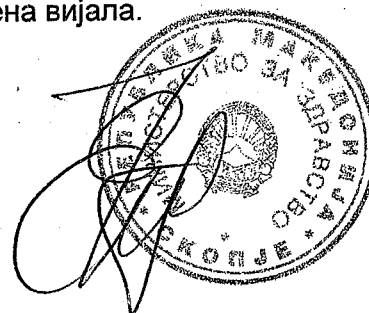
Единечна доза

Суспензија за инјектирање од 0.5 ml во ампула.

Повеќедозни

Суспензија на инјектирање содржи 10 дози во 10ml стаклена вијала.

Суспензија за инјектирање содржи 20 дози во 10ml стаклена вијала.



3. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

3.1. Терапевски индикации

ДИФТЕТКОК се употребува за специфична профилакса на бебиња, постари од 2 месеци и кај деца на 2 годишна возраст против дифтерија, тетанус и голема кашлица.

3.2. Дозирање и начин на употреба

Единечна доза од ДИФТЕТКОК е 0.5 ml.

ДИФТЕТКОК треба да се протресе за да се добие хомогена суспензија.

За секоја инјекција треба да се користи стерилна игла и стерилен шприц.

ДИФТЕТКОК се администрира субкутано или длабоко интрамускулно.

1. Имунизација – бебиња над 6 недели – 3 инјекции од 0.5 ml на интервали од 4 недели.
2. Реимунизација – 6 до 12 месеци после имунизација со 0.5 ml.

Кога постојат контраиндикации на компонентите на пертусис, дифтерија и тетанус, вакцината се аплицира според календарот за имунизација на ДИФТЕТКОК вакцината.

3.3. Контраиндикации

Манифестација на несакани реакции, поврзани со некои од состојките на препаратот. Силно изразени реакции на првата доза со ДИФТЕТКОК.

Кога постојат контраиндикации на компонентите на пертусис, дифтерија и тетанус, вакцината се аплицира според календарот за имунизација на ДИФТЕТКОК вакцината.

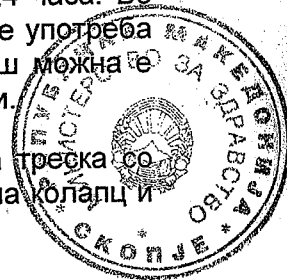
3.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

ХИВ инфицирани лица, асимптоматски и симптоматски, треба да се имунизира со ДИФТЕТКОК според календарот за имунизација.

Кај лицата кои примаат имуносупресивна терапија е малку вероватно да се индицираат соодветни антитела. Се препорачува одложување на имунизацијата по завршувањето на имуносупресивна терапија.

Благи локални реакции како што се болка, нежност, еритем, стврднување се вообичаени и може да се проследени со покачена температура (38-39 °C). Во многу ретки случаи на инјектирање може да доведе до формирање на гранулом. Други реакции кои може да се забележат вклучуваат треска, раздразливост, упорно плачење кај доенчиња и општа слабост. Повеќето реакции траат до 24 часа. Во овие случаи како и во случаи на појава на локални реакции, потребна е употреба на антипиретици и ладни облоги на местото на апликација. Понекогаш можна е појава на чвор на местото на апликација, но без појава на штетни ефекти.

Несакани реакции кои се должат на големата кашлица се повремени треска со кратки времетраења со ретки случаи на конвулзија. Ретки се појавите на



шок во период од 24 часа по апликација. Појавата на колапс и шок во период од 24 часа се ретки.

ДИФТЕТКОК не смее да се замрзнува!!!

Замрзната вакцина не е погодна за апликација.

ДИФТЕТКОК не смее да се администрира I.V.

3.5. Интеракции со други медицински производи

Имунизација (реимунизација) со **ДИФТЕТКОК** може да се прави истовремено со други вакцини, како што се детска парализа, грип, хепатитис Б, мали сипаници, рубеола и BCG.

ДИФТЕТКОК може да биде поврзан и со имуноглобулини. Користете различни шприцеви, игли и место на инјектирање.

3.6. Бременост и доење

ДИФТЕТКОК се употребува за специфична профилакса кај бебиња, над 6 недели и кај деца на 2 годишна возраст.

3.7. Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

ДИФТЕТКОК се употребува за специфична профилакса кај бебиња, над 6 недели и кај деца на 2 годишна возраст.

3.8. Несакани ефекти

Можна е појава на одложена локална реакција на местото на инјектирање (црвенило, болка, едем и чвор), која трае од 1 до 2 дена. Во некои случаи локалните реакции се проследени со слаба треска.

3.9. Предозирање

Последици од предозирање не се познати.

4. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

ДИФТЕТКОК претставува суспензија, изработена со загревање на инактивирана *B. pertussis* и прочистени токсиди на *Diphtheria* и *Tetanus*, припремени со третирање на токсидите на дифтерија и тетанус, кои се произведуваат во растот на *Corynebacterium diphtheria* и *Clostridium tetani* во биоферментол со формалдехид за да станат нетоксични, но без губење на нивната имуногена потенција. Како конзерванс се користи тиомерсал.

Diphtheria toxoid претставува прочистен *Diphtheria* токсид, припремен од токсидите на дифтерија, детоксифициран со третман со формалдехид.

Специфичната имунопрофилакса на луѓето со дифтерија токсид, како компонента на комбинираната бактериска вакцина води кон производство на специфични антитела кои имаат главна улога во превенцијата против дифтерија.



За евалуацијата на имунизационата процедура и вакцинација, нивото на антитела против дифтерија токсин се употребуваат за прикажување на имунолошкиот статус на населението. Ензим-поврзана имуносорбентна анализа е искористена за мерења на имуноглобулин G дифтерија токсин антитела кај човечки серум. (табела бр.1). Испитаните серуми, од група на деца покажаа дека 94.45% од лицата имаа целосно заштитени титри на антитела на дифтерија токсин и 5.5% се негативни. Во оваа група не е најдена подгрупа на незаштитени луѓе и деца со основен имунитет. Сите серуми со потврдени антитела се целосно заштитени и нивото на антитела против дифтерија во 5.55% е меѓу 0.1-0.99 IU, во 72.22% е меѓу 1.0-4.99 IU и во 16.66% е повеќе од 5.0 IU.

Резултатите од ELISA за човечките серуми на возраст од 8 до 15 години покажаа дека сите лица кои имаат целосна заштита и ниво на антитела против дифтерија во 25.0% е меѓу 0.1-0.99 IU, кај 62.5% е помеѓу 1.0-4.99 IU, кај 12.5% е повеќе од 5.0 IU. Во оваа група не е најдено негативно или незаштитено лице.

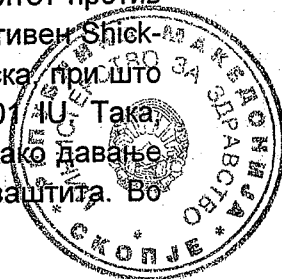
Пациентите помеѓу 16 – 25 години имаат добра заштита против дифтерија. Титрите добиени по анализа покажаа дека 81.51% од човечките серуми имаат титри на антигени повеќе од 0.01 IU. Во 15.71% титарот изнесува помалку од 0.009 IU. 81.39% од лицата во оваа група имаат целосна заштита и нивото на антитела против дифтерија во 12.21% е меѓу 0.1 – 0.99 IU, во 58.08% е меѓу 1.0 – 4.99 IU и во 8.2% е повеќе од 5.0 IU. Само 2.9% од серумите имаат основен имунитет.

Анализата на имуниот статус на популацијата од 25 до 65 години покажа намалување на заштитата против болеста дифтерија што е поврзано со зголемување на возраста. Серумот со титар на антитела повеќе од 0.01 IU во група помеѓу 26 и 35 години изнесува 82.29%, во група помеѓу 36 и 45 години изнесува 78.0%, во група помеѓу 46 и 55 години изнесува 63.5% и во група на возраст помеѓу 56 и 65 изнесува 69.24%.

Човечкиот серум со титар над 0.009 IU во група на возраст помеѓу 26 и 35 изнесува 17.71%, во група на возраст помеѓу 36 и 45 години изнесува 22.0%, во група на возраст помеѓу 46 и 55 години изнесува 36.5% и во група на возраст помеѓу 56 и 65 години е 30.76%. Не заштитените серуми во оваа група на лица не се пронајдени. Лицата кои се целосно заштитени се помеѓу 61 – 79 % во различни групи.

Лицата над 65 години имаат многу низок титар на антитела против дифтерија. Добиените резултати покажаа дека само 11.77% од серумите имаа заштита против дифтерија и 88.23% се негативни или незаштитени. Нивото на антитела против дифтерија во 5.88% е меѓу 0.1 – 0.99 IU и во 5.88% е меѓу 1.0-4.99 IU. Серуми со титар на антитела над 5.0 IU не се најдени.

Резултатите со директен ЕЛИЗА тест се високо репродуцирани. Се верува дека нивото на дифтерија антитоксин од 0.01 IU обезбедува клинички имунитет против оваа заболување. Ова ниво на дифтерија антитоксин одговара на негативен Shick-ов тест. Во 1984 година, се појавила епидемија на дифтерија во Шветска, при што пациентите кои починале имале титри на антитоксин помалку од 0.01 IU. Така, концентрацијата на антитела помеѓу 0.01 и 0.09 IU може да се смета како давање на основен имунитет, додека повисок титар е потребен за целосна заштита. Во



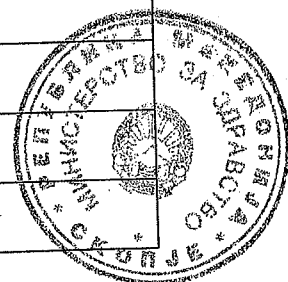
некои студии кои употребуваат *in vitro* техники, нивото од 0.1 IU се смета за заштита. Резултатите од проценката на имунолошкиот статус на населението во Бугарија во групи со различна возраст се основани на истите критериуми. Податоците презентирани во Табела бр.1 покажаа дека најдобрата заштита против дифтерија е забележана кај деца и тинејџери помлади од 15 години. Зголемувањето на возраста кај луѓето доведува до намалување на процентот на заштитени луѓе, особено кај возрасни постари од 45 години со што се зголемува процентот на незаштитени лица. Независно од ова, процентот на заштитено население во групи на возраст од 16 до 65 години е подобро од некои Европски земји и Америка. Пациентите над 65 години, имаат многу ниско ниво на антитела против дифтерија и над 88% немаат заштита против дифтерија.

Населението во други земји, на кои се правени студии на истиот начин се заклучи дека е хетерогено по основа на овој критериум. Сепак, според нашето мислење, во повеќе случаи населението може да се смета споредливо и во овие истражувања, епидемиолошката ситуација забележана во Бугарија е поповолна од онаа во некои Европски земји и Америка. Во Шветска, на пример, кај 56,9% од населението е пронајдено дека нема заштитен имунитет, во Германија 52,2% од населението е незаштитен против дифтерија и во Данска 36% од испитаниците имаат неутрален титар на антигени $< 0.01 \text{ IU ml}^{-1}$.

Презентираните резултати укажуваат на добра заштита против дифтерија во Бугарија. Овој факт е резултат на специфичната имунопрофилактика на дифтерија токсоид, како компонента на комбинираната бактериска вакцина. Високото ниво на антитела на дифтерија токсин кај популација над 45 години (повеќе од 77% со целосна заштита) е резултат на ревакцинацијата на возрасни до 35 годишна возраст, што е препорачано од Бугарската програма за имунизација.

Табела бр.1: Проценка на имуниот статус на населението во Бугарија против дифтерија во различни возрасни групи.

Возрасна група	% на лица со целосна заштита $> 0.1 \text{ IU}$	% на лица со основен имунитет $0.01 - 0.09 \text{ IU}$	% на незаштитени лица $< 0.01 \text{ IU}$
Деца помеѓу 0 и 7 години	94.45	-	5.55
Возрасна група помеѓу 8 и 15 години	100	-	-
Лица помеѓу 16-25 години	81.39	2.9	15.71
Возрасни од 26 до 35 години	78.69	3.6	17.71
Возрасни од 36 до 45 години	77.0	1.0	22.0
Возрасни од 46 до 55 години	61.92	1.58	36.5
Возрасни од 56 до 65 години	61.64	7.6	30.76
Лица над 65 години	11.77	-	88.23



Tetanus Toxoid претставува прочистен Tetanus токсид, припремен од токсидите на тетанус, детоксифициран при третман со формалдехид.

Тетанус токсидот е произведен и се аплицира во Бугарија повеќе од 40 години. Неколку серо-епидемиолошки истражувања се направени во врска со моќта, способноста за создавање на тетанус антитела во организмот и неговата реактивност.

Како резултат на примената на Тетанус токсид, забележано е значително намалување на заболените лица (од 2.7% во 1959 до 0.01% во 1998). Во нашата земја немаме ниеден случај на тетанус кај новороденчиња.

Во сеопфатни клинички студии на лица со хронични заболувања како дијабетес, ревматизам и уро-генитални заболувања, забележана е ефикасноста на препаратот. Неколку епидемиолошки истражувања спроведени во нашата земја покажаа дека Тетанус токсидите имаат добра толеранција на старите луѓе и тие мора да бидат вклучени во задолжителна имунизација според календарот за имунизација во Бугарија.

Во календарот за задолжителна имунизација во Бугарија доенчињата и децата се третираат со Tetanus Toxoid како компонента на комбинираната вакцина против Diphtheria, Tetanus и Pertussis Vaccine (DTP), Diphtheria и Tetanus вакцина (DT) и Tetanus Diphtheria вакцина (Td). Возрасните секои 10 години се реимунизираат со Tetanus Toxoid.

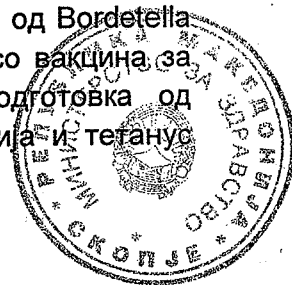
Спроведените серо-епидемиолошки истражувања за антитетанус имунитетот откриваат дека воспоставениот календар за имунизација во Бугарија дава високо ниво на заштита против тетанус во целата популација. Tetanus Toxoid кога се чува под потребните услови опфаќа 99.46% од популацијата, подолго време како моно-или поливаленти вакцини. (DTP, DT и Td).

Tetanus Toxoid има ниска реактивност. Некои несакани ефекти како преодна чувствителност и црвенило се ретко забележани на местото на апликација, но исчезнуваат во период од 2 до 3 дена.

Локална хиперсензитивност е забележана меѓу луѓето чувствителни на некои од состојките од Tetanus Toxoid.

Студиите за стабилност покажаа дека биолошките, хемиските и физичките карактеристики на препаратот остануваат непроменети во период од 5 години, ако Tetanus Toxoid се чува под потребните услови во фрижидер на $5 \pm 3^\circ\text{C}$.

Pertussis (голема кашлица) е респираторна инфекција предизвикана од *Bordetella pertussis*. Заболувањето може ефективно да биде контролирано со вакцина за профилакса. Најчесто присутна вакцина на пазарот за пертусис е подготовка од инаktivирани клетки, администрирани во комбинација со дифтерија и тетанус токсиди.



Имаме тестирано човечки серум со ELISA метода за проценка на пертусис антитела.

Испитаните серуми, од група на деца има покажано дека 53% од лицата имаат целосна заштита против голема кашлица и кај 43% од децата на добиениот титер покажаа основна заштита. Во оваа група не се пронајдени подгрупи на не-заштитени лица. Титарот на антитела против пертусис е повеќе од 1:321 во 4% од човечкиот серум. Сите серуми со потврдени антитела имаат добро ниво на заштита против голема кашлица.

Резултатите од ELISA за човекови серуми на возраст од 8 до 15 години покажаа дека 43% од лицата имаат целосна заштита, 47% имаат основен имунитет и нивото на антитела против пертусис во 5% од човечкиот серуми е висока од 1:131. Во оваа група се пронајдени 5% подгрупи на не-заштитени лица.

Пациентите на возраст меѓу 16-25 години имаат добра заштита против пертусис. Титарот добиен по анализа покажува дека 83% од човечкиот серум има титар на антиген кој заштитува со основен имунитет. 12% од испитаните серуми на оваа група имаат целосна заштита и во 2% од луѓето на титарот на антитела е на ниво кое е се користи како критериуми на прележана болест. Само 3% од серуми не се заштитени.

Анализите на имунолошкиот статус на населението помеѓу 25-55 години покажа намалување на титарот на антитела против голема кашлица поврзани со зголемување на возраста. Серумите со титар на антитела од 1:81 до 1:160 во групата на возраст помеѓу 26-35 се 30%, во групата на возраст од 36-45 се 60% и во групата на возраст од 46-55 се 68%. Човечките серуми со титар од 1:161 до 1:320 во групата на возраст помеѓу 26-35 се 41%, во групата на возраст од 36-45 се 19%, а во групата на возраст од 46-55 се 17%. Не-заштитени серуми во групата на возраст помеѓу 26-35 се 22%, во групата на возраст од 36-45 се 18%, а во групата на возраст од 46-55 се 15%.

Лицата над 56 години имаат многу низок титар на антитела против пертусис. Добиените резултати покажаа дека само 43% од серумите имаат заштита против пертусис и 55% се без заштита.

ELISA вклучува врзување на бактериски клетки на полистиренски цевки. Резултати од директните ЕЛИСА тестови се високо репродуктивни. Се верува дека нивото на пертусис антитела од 1:81 обезбедува клинички имунитет против болеста. Титрите на антитела од 1:161 до 1:320 покажа целосна заштита на луѓето против голема кашлица и титрите над 1:321 се користат како критериум на болеста или се користи како критериум за прележана болест. Резултатите од проценката на имунолошкиот статус на населението во Бугарија во различни старосни групи се врз основа на истите критериуми. Преваленцијата на пертусис антитела во различни возрасни групи во општата популација зависи од статусот на имунизација против пертусис во детството.

Серолошки студии, презентирани во Табела бр.3, покажаа дека најдобрата заштита против пертусис е евидентирана кај луѓето на возраст до 25 години



(повеќе од 90%). Зголемување на возраста кај луѓето доведува до намалување на процентот на лица со целосна заштита и зголемување на серуми со основен имунитет и не - заштитени лица. 55% од испитаните серуми во возрастната група над 56 години не се заштитени.

Населението во други земји кое исто така се следи во овој начин се чини дека донекаде хетерогено врз основа на овие критериуми. Сепак, според нашето мислење, во повеќето случаи населението може да се смета споредливо и од оваа споредба, епидемиолошката ситуација забележана во Бугарија се појавува како поповолна од онаа на некои европски земји и од САД. Во Шведска, на пример, висок процент на деца доживеале пертусис инфекција од 10 годишна возраст, во Чехословачка процентот од серопозитивитет се намалил од 81% кај лицата од 15 до 19 години до 16% кај лица 30-34 години и во Полска кај децата до една година процентот на титат 01:40 или повисок е 60%, додека уделот со титарот 1:160 или повисок изнесува 29%. Само 7% од лицата на возраст од 15 години во Полска имаше титар од 1:160 или повисоко.

Претходни пертусис вакцинации на пациенти со магарешка кашлица може да пречат на одговорот на антителата кон природната болест. Гранстром и соработниците утврдиле дека одговорот на антителата кај невакцинираните луѓе е различен од групата на вакцинирани : кај невакцинираните деца има рано зголемување на IgM титрите и задоцнет IgG одговор (повеќе од 1:131), додека повеќето вакцинирани деца и возрасни имале секундарен тип на одговор со рано зголемување на нивото на IgA и IgG антитела до 1:320.

Тековните резултати укажуваат на добра заштита против пертусис во Бугарија. Овој факт е резултат на одредена имунопрофилактика препорачана од страна на бугарската програмата за имунизација, со пертусис вакцина, како компонента на комбинирани бактериски вакцини.



Табела број 3: Проценка на имунолошкиот статус на населението во Бугарија против пертусис кај различни старосни групи.

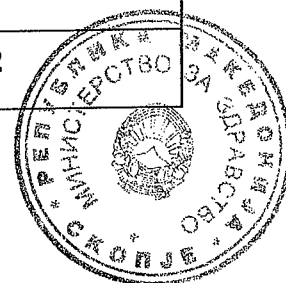
Возрасни групи	% на луѓе со целосна заштита	% на луѓе со основен имунитет	% на незаштитени луѓе	% на луѓе со титер на антитела повеќе од 1:321
	1:161 – 1:320	1:81 – 1:160	< 1:80	
Деца помеѓу 0 до 7 годишна возраст	53	43	0	4
Возрасна група од 8 до 15 години	43	47	5	5
Луѓе помеѓу 16 - 25 годишна возраст	12	83	3	2
Возрасни од 26 до 35 years години	41	30	22	7
Возрасни од 36 до 45 години	19	60	18	3
Возрасни од 46 до 55 години	17	68	15	0
Лица на 56 години.	0	43	55	2

5. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Листа на ексципиенси

Алуминиум хидроксид (Al^{+++})	$\leq 1.25mg$
Тиомерсал	0.042mg
Натриум хлорид	4.25mg
Вода за инјекции	q.s. 0.5ml

5.2. Инкомпатибилност



Не е познато

5.3. Рок на траење

Рокот на траење на готов производ е 30 месеци на $5 \pm 3^\circ\text{C}$.

Рокот на траење е означен на пакувањето.

5.4. Посебни мерки на претпазливост при складирање

ДИФТЕТКОК се чува и транспортира во фрижидер на $5 \pm 3^\circ\text{C}$.

Замрзната вакцина не е погодна за апликација!!!

ДИФТЕТКОК треба да се чува во темно.

5.5. Вид и содржина на контенјер

Ампули и вијали – безбојни, неутрални, тип I стаклен контенјер.

Стаклените контенјери кои се употребуваат за вакцинација одговараат на барањата на European Pharmacopoeia 1997, p.171, 3.2.1. Glass containers for pharmaceutical use.

Единечна доза на ДИФТЕТКОК е 0.5ml.

Замрзната вакцина не е погодна за апликација!!!

ДИФТЕТКОК не смее да се администрира I.V.!!!

5.6. Инструкции за употреба

ДИФТЕТКОК треба да се протресе за да се добие хомогена суспензија.

За секоја инјекција треба да се користи стерилна игла и стерилен шприц.

ДИФТЕТКОК се администрира субкутано или длабоко интрамускулно.

6. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

МАКЕДОНИЈАЛЕК ДООЕЛ, ул. Боца Иванова бр:1, Скопје

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

BB-NCIPD, Ltd., 26 Yanko Sakazov., Софија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

