

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

**PENTAXIM®, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
(30 i.j. + 40 i.j. + 25mcg + 25mcg + 40 D.J. + 8 D.J. + 32 D.J. + 10 mcg)/ 0.5 mL
Bočica i napunjen injekcioni špric sa dodatkom jedne ili dve igle, 1x0.5 mL**

1. Sanofi Pasteur S.A.

2. Sanofi Pasteur S.A.

Proizvođač: 3. Sanofi-Aventis Zrt.

1. Parc Industrial dIncarville, Val-De-Reuil, , Francuska,

2. Marcy l'Etoile, Campus Merieux 1541, avenue Marcel Merieux, , Francuska,

3. Budimpešta, Campona u. 1. (Harbor park), Mađarska

Adresa:

Podnosilac zahteva: Sanofi-Aventis d.o.o.

Adresa: Španskih boraca 3/VI, 11070 Beograd, Srbija

1. IME LEKA

PENTAXIM®, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: Vakcina protiv difterije, tetnusa, velikog kašlja, (acelularna komponentna), dečje paralize (inaktivisana) i vakcina protiv *Haemophilus* tip b (konjugovana, adsorbovana)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Posle rekonstituisanja jedna doza (0.5 mL) sadrži:

Toksoid difterije ⁽¹⁾	≥ 30 i.j.
Toksoid tetanusa ⁽¹⁾	≥ 40 i.j.
Toksoid- <i>Bordotella pertussis</i> ⁽¹⁾	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin(FHA) <i>Bordotella pertussis</i> ⁽¹⁾	25 mikrograma
Inaktivisani virus poliomijelitisa tip 1 (Mahoney).....	40 DJ* †
Inaktivisani virus poliomijelitisa tip 2 (MEF-1).....	8 DJ* †
Inaktivisani virus poliomijelitisa tip 3 (Saukett).....	32 DJ* †
Polisaharid <i>Haemophilus Influenzae</i> tip b	10 mikrograma
konjugovan sa tetanus proteinom.....	18-30 mikrograma

⁽¹⁾: adsorbovan na aluminijum-hidroksid, dihidrat 0.3 mg Al³⁺

*DJ: jedinica antigena D

† ili ekvivalentna količina antigena određena odgovarajućom imunohemijskom metodom.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

PENTAXIM se sastoji od:

- Praška koji je bele boje u bočici od bezbojnog stakla (HiB komponenta).
- Suspenzije koja je beličasta i opalescentna u špricu (DTaP-IPV komponenta).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ova vakcina je indikovana za zajedničku prevenciju difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa i invazivnih infekcija koje izaziva *Haemophilus influenzae* tip b (kao što su meningitis, septikemija, celulitis, artritis, epiglottitis, itd.).

- za primarnu vakcinaciju odojčadi od trećeg meseca
- za revakcinaciju, godinu dana nakon primarne vakcinacije, u toku druge godine života deteta

Ova vakcina ne pruža zaštitu od infekcija koje izazivaju drugi tipovi *Haemophilus influenzae*, kao ni od meningitisa koji izazivaju drugi mikroorganizmi.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primarna vakcinacija; 3 doze date u intervalu od mesec dana, (u 3., 4., odnosno 6. mesecu života), odosno u skladu sa nacionalnim preporukama za imunizaciju.

Revakcinacija: Jedna doza, u toku druge godine života, u skladu sa nacionalnim preporukama za imunizaciju, tj. obično između 17. i 24. meseca života.

Način primene

Broj rešenja: 515-01-00535-14-001 od 11.08.2014. za lek PENTAXIM®, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1x0,5mL

Vakcina se primenjuje intramuskularno.
Preporučeno mesto aplikacije je antero-lateralna strana butine (srednja trećina).

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na neku od komponenti leka PENTAXIM, na neke od rezidua iz proizvodnog procesa koji mogu biti prisutni u tragovima i nemoguće ih je detektovati (glutaraldehid, neomicin, streptomycin i polimiksin B) ili na vakcinu protiv velikog kašlja (acelularni i celo-ćelijski pertusis), ili ukoliko su se javile reakcije opasne po život nakon prethodne primene ove vakcine ili vakcine koja sadrži iste supstance.
- Vakcinacija se mora odložiti u slučaju febrilnog stanja ili akutne bolesti.
- Progresivna encefalopatija.
- Encefalopatija koja se pojavi u periodu od 7 dana po primeni prethodne doze neke od vakcina koje sadrže antigene velikog kašlja (acelularni ili celo-ćelijski pertusis).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Imunosupresivna terapija ili imunodeficijencija mogu da smanje imunogenost vakcine. Stoga se preporučuje da se vakcinacija odloži do okončanja ove terapije ili do ozdravljenja. Nezavisno od toga, preporučuje se da se vakcinacija obavi kod dece sa hroničnom imunodeficijencijom, npr. HIV infekcijom, uprkos potencijalno smanjenom odgovoru antitela.

Ukoliko se nakon primanja prethodne vakcine koja je sadržala toksoid tetanusa, javio sindrom *Guillain-Barré* ili brahijalni neuritis, odluka o primeni bilo koje vakcine koja sadrži toksoid tetanusa mora da se zasniva na pažljivoj proceni odnosa potencijalnih korisnih dejstava i mogućih rizika. Vakcinacija je, obično, opravdana kod dece sa nepotpunim programom primarne imunizacije (tj. koja su primila manje od tri doze).

Vakcina se ne sme ubrizgati intravaskularno. Pre primene injekcije proveriti da igla ne penetrira u krvni sud. Intradermalna primena vakcine nije dozvoljena.

Kao parenteralna vakcina, PENTAXIM se mora oprezno primenjivati kod osoba sa trombocitopenijom ili poremećajem hemostaze, obzirom da se posle intramuskularne primene, kod ovih osoba može javiti krvarenje.

Vakcinaciji mora da prethodi skrining zdravstvene istorije primaoca (ovo se posebno odnosi na istoriju imunizacije i eventualne neželjene događaje koji su se javili posle prethodne imunizacije), kao i klinički pregled.

Odluku o nastavku primene sledećih doza vakcine koja sadrži pertusis komponentu treba pažljivo razmotriti ako se zna da se neki od sledećih događaja javio i bio vremenski povezan sa prethodnom primenom vakcine koja sadrži pertusis komponentu:

- Telesna temperatura ≥ 40 °C u periodu 48 časova, koja se ne može pripisati drugom prepoznatljivom uzroku;
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonična-hiporesponzivna epizoda) u periodu od 48 časova posle vakcinacije;
- Uporan plač koji se ne smiruje i traje ≥ 3 sata, koji se javi u periodu od 48 časova nakon vakcinacije;
- Konvulzije sa ili bez groznice, koje su se javile u periodu od 3 dana posle vakcinacije.

Istorija febrilnih konvulzija, koje nisu u vezi sa prethodnom primenom vakcine, ne predstavlja kontraindikaciju za vakcinaciju. U tom slučaju, posebno je važno u periodu od 48 časova posle vakcinacije, pratiti telesnu

temperaturu i primenjivati terapiju antipireticima.

Istoriju afebrilnih konvulzija, koje nisu bile u vezi sa prethodnom primenom vakcine mora, pre donošenja odluke o davanju vakcine, da proceni lekar specijalista.

Ukoliko se, posle primene vakcine koja sadrži komponentu *Haemophilus influenzae* tip b, jave edematozne reakcije na donjim ekstremitetima, vakcinu protiv difterije-tetanus-a-velikog kašlja-poliomijelitisa i konjugovanu vakcinu protiv *Haemophilus influenzae* tip b, treba primeniti odvojeno, na dva različita mesta i različitog dana.

Kao i u slučaju primene svih parenteralnih vakcina, neophodno je da adekvatan medicinski tretman bude na raspolaganju i da se stanje deteta prati u slučaju pojave anafilaktičke reakcije, koja se retko javlja nakon primene vakcine.

PENTAXIM ne pruža zaštitu od invazivnih bolesti koje izazivaju drugi serotipovi *Haemophilus influenzae*, niti od meningitisa koji izazivaju drugi mikroorganizmi.

Potencijalni rizik od apnee i potrebu za respiratornim monitoringom tokom 48 – 72h treba uzeti u obzir kada se vrši primarna imunizacija prevremeno rođene dece (rođene u 28. gestacionoj nedelji ili ranije) i posebno kod dece sa prethodnom istorijom respiratorne nezrelosti. Obzirom na veliku korist vakcinacije u ovoj populaciji novorođenčadi, vakcinaciju ne bi trebalo uskratiti ili odlagati.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vakcina se može primenjivati istovremeno sa M-M-RVAXPRO vakcinom ili sa HBVAXPRO vakcinom, ali na dva različita injekciona mesta.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

S obzirom da se Hib kapsularni polisaharidni antigen izlučuje putem urina, 1 do 2 nedelje posle vakcinacije može se uočiti postojanje pozitivnog urinarnog testa. Stoga, u tom periodu potrebno je primeniti druge vrste testova radi potvrde prisustva Hib infekcije tokom navedenog perioda.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Nije primenjivo.

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

Nije primenjivo.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su klasifikovana prema svojoj učestalosti, a na osnovu sledećih opšteprihvaćenih kriterijuma:

- Vrlo često $\geq 10\%$
- Često $\geq 1\%$ a $< 10\%$
- Povremeno $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$
- Retko $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$

- Vrlo retko $\geq 0,01\%$
- Nepoznato : ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

Na osnovu spontanog prijavljivanja, sledeća neželjena dejstva su primećena tokom upotrebe vakcine PENTAXIM -. Ova neželjena dejstva su prijavljivana dobrovoljno od strane populacije čija se veličina ne može utvrditi, te stoga tačna stopa učestalosti se ne može precizno izračunati niti uspostaviti veza sa izlaganjem vakcini. Iz ovog razloga frekvencija neželjenih dejstava je okarakterisana kao “nepoznata”.

U kliničkim studijama dece koja su primila PENTAXIM vakcinu u okviru primarne imunizacije, najčešće registrovane reakcije su bile lokalne reakcije na mestu primene, uporan plač, razdražljivost i groznica.

Ovi znaci i simptomi se obično javljaju u periodu od 48 časova posle vakcinacije, a mogu da traju 48-72 časa. Spontano se povlače i ne zahtevaju posebnu terapiju.

Učestalost reakcija na mestu primene teži da se poveća kod revakcinacije u odnosu na učestalost posmatranu kod primene primarne vakcinacije.

Imunološki poremećaji

Reakcije sa nepoznatom učestalošću:

- Trenutne reakcije preosetljivosti kao što su: edem lica, angioedem, *Quinckeov* edem, anafilaktička reakcija ili šok

Poremećaji metabolizama i ishrane

Veoma često:

- Gubitak apetita

Psihijatrijski poremećaji

Veoma često:

- Nervoza, razdražljivost
- Uporan plač

Često:

- Nesanica, poremećaj spavanja

Povremeno:

- Dugotrajan, uporan plač koji se ne smiruje

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često:

- Pospanost

Reakcije sa nepoznatom učestalošću:

- Konvulzije sa ili bez groznice
- Hipotonično-hiporesponsivne epizode

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često:

- Povraćanje

Često:

- Dijareja

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Reakcije sa nepoznatom učestalošću:

- Osip po koži, eritem, urtikarija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma često:

- Eritem na mestu primene injekcije
- Temperatura ≥ 38 °C
- Edem na mestu primene
- Bol na mestu primene

Često:

- Induracija na mestu primene

Povremeno:

- Temperatura ≥ 39 °C
- Crvenilo i edem ≥ 5 cm na mestu primene injekcije

Retko:

- Temperatura > 40 °C

Edematozne reakcije koje zahvataju donje ekstremitete mogu se javiti posle primene vakcina koje sadrže *Haemophilus influenzae* tip b komponentu. Ove reakcije se javljaju u prvih nekoliko sati nakon primarne vakcinacije, a nestaju sponatano i bez posledica u roku od 24 časa. Ove reakcije ponekad mogu biti praćene cijanozom, eritromom, prolaznom purpurom, i upornim plaćem.

Reakcije sa nepoznatom učestalošću: Masivne reakcije na mestu primene (> 50 mm), uključujući ekstenzivno oticanje ekstremiteta, koje se širilo sa mesta primene, zahvatajući jedan ili dva najbliža zgloba. Ove reakcije se javljaju u periodu od 24-72 časa nakon vakcinacije. Mogu biti praćene simptomima kao što su crvenilo, toplota, osetljivost na dodir ili bol na mestu primene, a sponatano se povlače u periodu od 3-5 dana. Rizik od pojave ovakve reakcije zavisi od broja doza prethodno primljenih vakcina koje sadrže acelularnu pertusis komponentu, rizik je veći nakon 4. i 5. doze.

Potencijalna neželjena dejstva (tj. reakcije koje nisu prijavljene nakon primene vakcine PENTAXIM, već nakon primene drugih vakcina koje sadrže jednu ili više antigenskih komponentata kao Pentaxim.)

Pentaxim Pentaxim Sindrom *Guillain-Barré* i brahijalni neuritis posle primene vakcine koja sadrži toksoid tetanusa.

Dodatne informacije namenjene za posebne grupe pacijenata:

- Apnea kod prevremeno rođene dece (rođene u 28. gestacionoj nedelji ili ranije)(pogledati odeljak 4.4.).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
Fax : +381 (0)11 39 51 131
Website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: bakterijske i virusne vakcine, kombinacije
vakcina protiv *Haemophilus influenzae* tip b, adsorbovana, difterije i tetanusa i
acelularna pertusisa i inaktivisana poliomijelitisa 1, 2 i 3

ATC kod: J07CA06

Toksini difterije i tetanusa se detoksifikuju pomoću formaldehida, a zatim prečišćavaju.

Vakcina poliomijelitisa se dobija uzgajanjem poliovirusa tipa 1, 2 i 3 na Vero ćelijama, prečišćavanjem, a potom inaktivisanjem pomoću formaldehida.

Acelularne komponente pertusisa (PT i FHA) izdvajaju se iz kultura *Bordatella pertusis*, a zatim prečišćavaju. Toksin pertusisa (PT) se detoksifikuje glutaraldehidom i odgovara toksoidu pertusisa (PTxd). FHA je prirodni. Potvrđeno je da su PTxd i FHA dve najznačajnije komponente za zaštitu od velikog kašlja.

PRP kapsularni polisaharid (poliribozil ribitol fosfat: PRP) izdvaja se iz kulture *Haemophilus influenzae* tip b i konjuguje u protein tetanusa (T), čime se dobija konjugovana PRP-T vakcina.

Kod ljudi, PRP kapsularni polisaharid (poliribozil ribitol fosfat: PRP) indukuje anti-PRP serološki odgovor. Međutim, imuni odgovor ne zavisi od timusa, što važi za sve polisaharidne antigene, a karakteriše ga nizak stepen imunogenosti kod odojčadi, kao i odsustvo buster efekta pre 15. meseca života. Kovalentna veza kojom je kapsularni polisaharid *Haemophilus influenzae* tip b vezan za transportni protein, protein tetanusa, omogućava konjugovanoj vakcini da se ponaša kao timus-zavisni antigen, koji kod odojčadi indukuje specifični anti-PRP serološki odgovor, kao i da postigne buster efekat.

Imuni odgovor posle primarne vakcinacije:

Ispitivanje imunogenosti kod odojčadi pokazala su da se, mesec dana posle primene treće doze primarne vakcinacije, kod sve odojčadi (100 %) formirao seropozitivni nivo antitela (>0,01 i.j./mL) kako na antigen difterije, tako i na antigen tetanusa.

Kada je u pitanju veliki kašalj, mesec dana posle treće doze primarne vakcinacije, kod 93 % odojčadi postignut je četvorostruki rast titra PT antitela, a kod više od 88 % i FHA antitela.

Najmanje 99 % dece je imalo seroprotektivne titre antitela na polioviruse tipa 1, 2 i 3 (≥ 5 izraženo recipročnim razblaženjem pri seroneutralizaciji).

Kod najmanje 97,2 % odojčadi su, mesec dana posle treće doze primarne vakcinacije, dostignuti anti-PRP titri veći od 0,15 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Imuni odgovor posle revakcinacije:

Posle prve doze revakcinacije (16-18 meseci) kod sve dece su se formirala zaštitna antitela na difteriju ($> 0,1$ i.j./mL), tetanus ($> 0,1$ i.j./mL), viruse poliomijelitisa (≥ 5 izraženo recipročnom vrednošću razblaženja pri seroneutralizaciji).

Nivo serokonverzije antitela na veliki kašalj (titri veći od četverostrukih nivoa titara pre vakcinacije) je najmanje 98 % za PT (EIA), a 99 % za FHA (EIA).

Kod sve dece dostignut je titar anti-PRP antitela $\geq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Kontrolno ispitivanje imunogenosti na veliki kašalj kod dece uzrasta 5-6 godina pokazalo je da su titri anti-PT i anti-FHA antitela kod dece, koja su primarno vakcinisana i revakcinisana acelularnim kombinovanim vakcinama bili, u najmanju ruku, ekvivalentni titrima registrovanim kod dece istog uzrasta, vakcinisane kombinovanim vakcinama koje sadrže celo-ćelijsku pertusis komponentu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenjivo.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenjivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Informacije o adsorbensu nalaze se u delu 2.

Saharoza,
Trometamol (Tris)
Aluminijum-hidroksid, hidridrani
Medijum 199 (10 x C bez fenol crvenog)
Formaldehid
Fenoksietanol
Etanol, bezvodni
Voda za injekcije

Medijum 199 medijum je kompleksna mešavina amino kiselina (uključujući fenilalanin), mineralnih soli, vitamina i drugih sastojaka (kao što je glukoza) razblažena u vodi za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Suspenzija (sadrži toksoid difterije, toksoid tetanusa, acelularni pertusis i inaktivisani poliomijelitis) se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa liofilizovanim praškom konjugovane *vaccine Haemophilus influenzae* tip b (koji se nalazi u bočici).

Rekonstituisana vakcina se ne sme mešati sa drugima vakcinama ili lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Ne koristiti posle datuma isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

Posle rekonstituisanja, proizvod se mora odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Vakcinu čuvati u frižideru (između +2 °C i +8 °C). Ne sme se zamrzavati.

Čuvati zaštićeno od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Prašak u bočici (staklo tip I) sa zatvaračem (hlorobutil) + 0,5 mL suspenzije u napunjenom injekcionom špricu (staklo tip I) sa klipnim zatvaračem (bromobutil ili hlorobutil ili bromohlorobutil), kapičicom šprica (hlorobromobutil) bez igle, a sa dodatkom jedne ili dve sterilne igle.

Spoljnje pakovanje je kartonska kutija.

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

Način primene:

Pošto špic nema iglu, zasebna igla se mora čvrsto pričvrstiti za špic rotiranjem za jednu četvrtinu kruga.

Rekonstituisati vakcinu ubrizgavanjem suspenzije kombinovane difterija, tetanus, acelularne pertusis i poliomijelitis vakcine u bočicu sa praškom *Haemophilus Influenzae* tip b konjugovane vakcine. Promućkati do potpunog rastvaranja praška. Beličasto-zamućen izgled suspenzije posle rekonstitucije je normalan.

Vakcina se mora primeniti odmah posle rekonstitucije.

Posle rekonstitucije, suspenzija ima beličasto-zamućen izgled.

Primeniti intramuskularno.

Preporučeno mesto aplikacije je antero-lateralna strana butine (srednja trećina).

Osigurajte da vakcina ne bude ubrizgana intravaskularnim putem (igla ne sme da uđe u krvni sud) ili intradermalnim putem.

Neiskorišćeni proizvod i otpadni materijal se odlaže i uništava u skladu sa važećim propisima.



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

7. NOSILAC DOZVOLE

Sanofi-Aventis d.o.o.
Španskih boraca 3/VI,
11 070 Beograd,
Srbija

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Prva dozvola za stavljanje leka u promet:
515-04-1755/04

Obnova dozvole za stavljanje leka u promet:
515-01-00535-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Prva dozvola za stavljanje leka u promet
28.06.2004.-

Obnova dozvole za stavljanje leka u promet

11.08.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj 2014.