

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PENTAXIM, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju
Adsorbovana difterija, tetanus, pertusis (acelularna, komponentna), poliomijelitis (inaktivirana) vakcina i konjugovana vakcina Haemophilus Influenzae tipa B

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Nakon rekonstitucije jedna doza (0,5 ml) sadrži:

| | |
|--|------------------------------|
| Difterija toksoid ⁽¹⁾ | ≥ 30 IU |
| Tetanus toksoid ⁽¹⁾ | ≥ 40 IU |
| <i>Bordetella pertussis</i> antigene: | |
| Pertusis toksoid ⁽¹⁾ | 25 µg |
| Filamentozni hemaglutinin ⁽¹⁾ | 25 µg |
| Poliomijelitis virus (inaktivirani) | |
| Tip 1 (Mahoney soj)..... | 40 DU ^{(2) (3) (4)} |
| Tip 2 (MEF-1 soj)..... | 8 DU ^{(2) (3) (4)} |
| Tip 3 (Saukett soj)..... | 32 DU ^{(2) (3) (4)} |
| Polisaharid <i>Haemophilus influenzae</i> tip b..... | 10 µg |
| konjugiran na tetanusni protein | 18-30 µg |

⁽¹⁾ adsorbirani na aluminijum hidroksid, dihidrat.....0.3 mg Al³⁺

⁽²⁾ DU: D antigenska jedinica

⁽³⁾ ili ekvivalentna količina antigena određena korištenjem odgovarajućeg imunohemijskog metoda

⁽⁴⁾ proizveden na VERO ćelijama.

Pentaxim može sadržavati tragove glutaraldehida, neomicina, streptomicina i polimiksina B (vidjeti odjeljak 4.3.).

Za spisak pomoćnih supstanci pogledati odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju.

PENTAXIM vakcina se sastoji od prethodno napunjene šprice sa zamućenom, bjeličastom, sterilnom suspenzijom i bočice sa bijelim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

PENTAXIM je indiciran za zaštitu djece protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa i protiv invazivnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Haemophilus influenzae* tipa b (kao što su meningitis, septikemije, celulitis, artritis, epiglotitis itd.)

- za primarnu vakcinaciju djece starosne dobi iznad 2 mjeseca,
- za dodatnu (booster) vakcinaciju, jednu godinu poslije primarne vakcinacije tokom druge godine života.

Ova vakcina ne pruža zaštitu od infekcija uzrokovanih drugim tipovima *Haemophilus-a influenzae*, niti protiv meningitisa uzrokovanog drugim mikroorganizmima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarna vakcinacija: 3 injekcije se daju u intervalima od po jedan mjesec između doza, odnosno u skladu sa zvaničnim programom vakcinacije, u starosnoj dobi od 2, 3, 4 mjeseca.

Dodatna vakcinacija (booster): 1 injekcija godinu dana nakon primarne vakcinacije, odnosno obično između 16 i 18 mjeseci starosti.

Način primjene

Vakcinu davati intramuskularnim putem.

Vakcinaciju bi trebalo obaviti na anterolateralnoj strani bedra (srednja trećina) kod dojenčadi i deltoidnom području kod djece.

Za informacije o rekonstituciji vakcine, pogledati odjeljak 6.6.
Nakon rekonstitucije, suspenzija je zamućena i bjeličasta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost:
 - na bilo koju od aktivnih tvari PENTAXIM-a,
 - na bilo koju od pomoćnih tvari,
 - na glutaraldehid, neomicin, streptomycin, ili polimiksini B (koristi se za vrijeme proizvodnog procesa i može biti prisutan u tragovima),
 - na vakcinu pertusisa (acelularna ili cijelostanična).
- Po život opasne reakcije nakon prethodne primjene iste vakcine ili vakcine koja sadrži iste supstance.
- Vakcinacija mora biti odložena u slučaju febrilne ili akutne bolesti.
- Razvoj encefalopatije.
- Encefalopatija unutar 7 dana od primanja prethodne doze vakcine koja sadrži pertusis antigene (cijelostanične ili acelularne pertusis vakcine).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti u kartonu bolesnika.

Imunogenost PENTAXIM-a može biti smanjena imunosupresivnim tretmanom ili imunodeficijencijom. U tim slučajevima preporučuje se da se sačeka do kraja tretmana ili bolesti prije pristupanja vakcinaciji. Ipak, vakcinacija osoba sa hroničnom imunodeficijencijom, kao što je HIV infekcija, preporučuje se čak iako odgovor antitijela može biti limitiran.

Ukoliko se javio Guillain-Barre sindrom ili brahijalni neuritis kod osoba nakon prijema prethodne vakcine koja sadrži toksoid tetanusa, odluka o davanju bilo koje vakcine koja sadrži toksoid tetanusa trebalo bi da bude zasnovana na pažljivom razmatranju potencijalnih koristi i mogućih rizika od vakcinacije. Vakcinacija je obično opravdana kod djece čiji su programi primarne vakcinacije nedovršeni (tj. ordinirano je manje od tri doze).

Ne davati injekciju intravaskularnim putem: uvjeriti se da igla ne penetrira u krvni sud. Ne davati injekciju intradermalnim putem.

Kao i sve vakcine koje se ordiniraju putem injekcije, PENTAXIM se mora davati sa oprezom osobama koje imaju trombocitopeniju ili poremećaje koagulacije krvi, jer bi se moglo javiti krvarenje nakon intramuskularnog ordiniranja kod ovih osoba.

Vakcinaciji mora prethoditi skrining medicinske historije (posebno ukoliko postoji imunizaciona historija ili bilo kakvo neželjeno djelovanje koje se javilo nakon prethodne vakcinacije) i klinički pregled.

Ukoliko je poznato da se bilo koji od slijedećih događaja desio u vremenskom periodu povezanom sa prijemom vakcine, odluku o davanju slijedeće doze vakcine koja sadrži pertusis, treba pažljivo razmotriti:

- Povišena temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ unutar 48 sati od davanja vakcine, koja nije rezultat nekog drugog identificiranog uzroka.
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonično-hiporesponsivna epizoda) unutar 48 sati od vakcinacije.
- Perzistentno, neutješno plakanje koje traje ≥ 3 sata unutar 48 sati od vakcinacije.
- Konvulzije sa ili bez povišene temperature do kojih dolazi unutar 3 dana od vakcinacije.

Historija febrilnih konvulzija koja nije povezana sa prethodnim davanjem vakcina nije kontraindikacija za vakcinaciju. U ovom pogledu, jako je važno pratiti tjelesnu temperaturu u toku 48 sati poslije vakcinacije i davati antipiretički tretman redovno u toku ovih 48 sati.

Historiju afebrilnih konvulzija koja nije povezana sa prethodnom injekcijom vakcine treba da procjeni specijalista prije donošenja odluke o vakcinaciji.

U slučaju edematoznih reakcija na donjim ekstremitetima, koje se javljaju poslije injekcije vakcine koja sadrži komponentu *Haemophilus influenzae* tip b sljedeće dvije vakcine: difterija-tetanus-pertusis-poliomijelitis vakcinu i *Haemophilus influenzae* tip b konjugovanu vakcinu, treba ordinirati na dva odvojena injekciona mjesta u dva različita dana.

Kao i kod svih vakcina koje se daju injekcionim putem, odgovarajući medicinski tretman treba da bude spreman i na raspolaganju, kao i strogi nadzor zbog mogućih rijetkih anafilaktičkih reakcija poslije davanja vakcine.

PENTAXIM ne pruža zaštitu od invazivnih bolesti uzrokovanih drugim tipovima *Haemophilus-a influenzae*, niti protiv meningitisa drugog porijekla.

Potencijalni rizik od apneje i potreba za monitoringom disanja u toku 48-72 h treba se uzeti u obzir prilikom primjene primarne imunizacije serije ranoj nedonoščadi (bebe rođene u toku ili prije 28 nedelje trudnoće), a posebno kod onih sa historijom respiratorne nezrelosti. Pošto je korist od vakcinacije visoka u ovoj grupi djece, vakcinaciju ne treba uskratiti niti odgađati.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Ova vakcina može se dati istovremeno sa vakcinom protiv morbila-zaušnjaka-rubeole ili sa hepatitis B vakcinom, ali na dva odvojena injekciona mjesta.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Obzirom da se Hib kapsularni polisaharidni antigen izlučuje u urinu, pozitivan test urina može se uočiti unutar 1 do 2 sedmice nakon vakcinacije. Potrebno je uraditi dodatne testove da bi se potvrdila infekcija Hib-om u ovom period.

4.6. Trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo.

Pentaxim se primjenjuje isključivo u pedijatrijskoj populaciji.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije primjenjivo.

Pentaxim se primjenjuje isključivo u pedijatrijskoj populaciji.

4.8. Neželjeni efekti

Neželjeni efekti su rangirani prema učestalosti korištenjem slijedećih vrijednosti:

| | |
|---------------|---------------------------|
| Vrlo često: | $\geq 10\%$ |
| Često: | $\geq 1\%$ i $< 10\%$ |
| Manje često: | $\geq 0.1\%$ i $< 1\%$ |
| Rijetko: | $\geq 0.01\%$ i $< 0.1\%$ |
| Vrlo rijetko: | $< 0.01\%$ |

Nepoznato: ne mogu biti procijenjeni iz dostupnih podataka.

Na osnovu spontanog prijavljivanja, pojedini neželjeni efekti su vrlo rijetko prijavljivani nakon primjene vakcine PENTAXIM. Zbog činjenice da su neželjeni efekti prijavljivani na slobodnoj bazi te proizilaze iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročno-posljedičnu vezu sa izlaganjem vakcini. Zbog toga se ova neželjena djelovanja klasificiraju pod pojmom „nepoznato“.

U kliničkim studijama na djeci koja su primila PENTAXIM u sklopu primarne vakcinacije, najčešće prijavljivani neželjeni efekti su lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije, abnormalni plač, iritabilnost i groznica sa povišenom temperaturom.

Ovi znaci i simptomi se obično pojavljuju unutar 48 sati od vakcinacije i mogu se nastaviti narednih 48-72 sata. Oni prolaze spontano i bez potrebe za posebnim tretmanom.

Učestalost reakcija na mjestu primjene injekcije ima tendenciju rasta prilikom dovakcinacije (*booster* vakcinacije) u poređenju sa uočenim reakcijama pri primarnoj vakcinaciji.

Poremećaji imunološkog sistema

Reakcije sa nepoznatom učestalošću

- Neposredna reakcija preosjetljivosti, kao što je edem lica, angioedem, Quincke-ov edem, anafilaktička reakcija i šok.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Vrlo česta reakcija:

- Gubitak apetita.

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo česte reakcije:

- Nervoza, razdražljivost.
- Nenormalno plakanje.

Česte reakcije:

- Nesanica, poremećaji spavanja.

Manje česte reakcije:

- Produženo neutješno plakanje.

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo česta reakcija:

- Pospanost.

Reakcije sa nepoznatom učestalošću:

- Konvulzije sa ili bez povišene temperature.
- Hipotonično - hiporesponzivne epizode.

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo česte reakcije:

- Povraćanje.

Česte reakcije:

- Dijareja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Reakcije nepoznate učestalosti

- Osip, eritem, urtikarija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo česte reakcije:

- Eritem na mjestu primjene injekcije.,
- Povišena temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

- Bol na mjestu primjene injekcije.

Česte reakcije:

- Induracija na mjestu davanja injekcije.

Manje česte reakcije:

- Povišena temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$.
- Crvenilo i otok $\geq 5\text{ cm}$ na mjestu primjene injekcije.

Rijetka reakcija:

- Povišena temperatura $> 40^{\circ}\text{C}$.

Prijavljivane su rijetke edematozne reakcije koja zahvataju donje ekstremitete poslije injekcije vakcine koja sadrži komponentu konjugiranog *Haemophilus influenzae* tip b. Ove reakcije se općenito javljaju poslije primarne vakcinacije serije, unutar nekoliko sati od vakcinacije i prolazi spontano bez posljedica u toku 24 sata. Ove reakcije mogu biti udružene sa cijanozom, eritemom, prolaznom purpurom i intenzivnim plačem.

Reakcije sa nepoznatom učestalošću

- Opsežne reakcije na mjestu davanja injekcije ($> 50\text{ mm}$), uključujući intenzivno oticanje ekstremiteta na mjestu davanja injekcije u području izvan jednog ili oba susjedna zgloba. Ove reakcije počinju unutar 24-72 sata poslije vakcinacije i mogu biti udružene sa simptomima kao što su eritem, toplota, osjetljivost ili bol na mjestu primjene injekcije. One prolaze spontano u toku od 3-5 dana.

Rizik od ovakvih reakcija je izgleda ovisan o broju prethodnih doza vakcina koje sadrže acelularni pertussis, uz veći rizik nakon 4. i 5. doze.

Mogući neželjeni efekti (to jest oni koji nisu prijavljeni direktno za PENTAXIM, već za druge vakcine koje sadrže jednu ili više antigenih komponenti koje ima i PENTAXIM) su sljedeći:

- *Guillain-Barre* sindrom i brahijalni neuritis nakon primjene vakcine koja sadrži tetanus toksoid.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

- Apneja kod rane nedonoščadi (bebe rođene u toku ili prije 28. nedelje trudnoće) (vidjeti sekciju 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nije dokumentovano.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Vakcina protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa i infekcija uzrokovanim *Haemophilus-om influenzae* tip b.

Farmakoterapijska grupa: bakterijske i virusne vakcine, kombinacije.

ATC oznaka: J07CA06.

PENTAXIM je biološki lijek.

Toksini difterije i tetanusa su detoksificirani korištenjem formaldehida i zatim prečišćeni.

Vakcina poliomijelitisa se dobiva razmnožavanjem poliomijelitisa virusa tip 1, 2 i 3 na Vero stanicama, prečišćenim a zatim inaktiviranim formaldehidom.

Komponente acelularnog pertusisa (PT i FHA) se ekstrahuju iz kultura *Bordetella pertussis* i zatim prečišćavaju. Pertusis toksin (PT) se detoksificira glutaraldehidom i odgovara toksoidu pertusisa (PTxd). FHA je prirodan. Pokazalo se da su PTxd i FHA dvije najvažnije komponente za zaštitu protiv pertusisa.

PRP kapsularni polisaharid (poliribosil ribitol fosfat: PRP) je ekstrahovan iz kulture *Haemophilus influenzae* tipa b i konjugovan na protein tetanusa (T) da bi se dobila PRP-T konjugovana vakcina.

PRP kapsularni polisaharid (poliribosil ribitol fosfat: PRP) inducira anti-PRP serološki odgovor kod ljudi. Ipak, kako i kod svih polisaharidnih antigena, imunološki odgovor je thymo - neovisan, okarakterisan niskom imunogenošću kod djece i odsustvom booster efekta prije starosne dobi od 15 mjeseci. Kovalentna veza *Haemophilus influenzae* tipa b kapsularnog polisaharida sa proteinskim nosačem, proteinom tetanusa, omogućava konjugovanoj vakcini da se ponaša kao thymo-ovisni antigen uvođenjem specifičnog anti-PRP serološkog odgovora kod djece kako bi se dobio booster efekat.

Imunološki odgovor poslije primarne vakcinacije:

Studije o imunogenosti kod djece su pokazale da su, jedan mjesec poslije treće doze u okviru primarne vakcinacije, svi (100%) razvili seroprotektivni nivo antitijela (> 0.01 IU/ml) na antigene i difterije i tetanusa.

Tako i kod pertusisa, jedan mjesec poslije treće doze u okviru primarne vakcinacije, 93% djece je postiglo četverostruko povećanje PT antitijela i više od 88% povećanje FHA antitijela.

Najmanje 99% djece je imalo seroprotektivne titrove antitijela za poliomijelitis viruse tipa 1, 2 i 3 (≥ 5 izraženo kao recipročna vrijednost razrijeđivanja u seroneutralizaciji).

Najmanje 97.2% djece je postiglo anti-PRP titrove iznad $0.15 \mu\text{g/ml}$ jedna jedan mjesec poslije treće doze u okviru primarne vakcinacije.

Imunološki odgovor poslije dodatne vakcinacije (booster-a):

Poslije prve booster doze (16-18 mjeseci), sva djeca su razvila protektivna antitijela protiv virusa difterije (> 0.1 IU/ml), tetanusa (> 0.1 IU/ml), poliomijelitisa (≥ 5 izraženo kao recipročna vrijednost razrijeđivanja u seroneutralizaciji).

Stopa serokonverzije u antitijelima pertusisa (titri veći od četverostruko u odnosu na prevakcinalne titrove) je najmanje 98% za PT (EIA) i 99% za FHA (EIA).

Titar antitijela anti-PRP $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ je otkriven kod sve djece.

Follow-up studija o imunogenosti kod djece starosne dobi od 5-6 godina je pokazala da su titrovi antitijela anti-PT i anti-FHA kod djece vakcinisane u okviru primarne i booster vakcinacije sa acelularnim kombinovanim vakcinama bili minimalo ekvivalentni onim koji su uočeni kod djece iste starosne dobi vakcinisane kombinovanim vakcinama sa cijelostaničnim pertusisom.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nije primjenjivo.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu otkrili bilo kakvu posebnu opasnost za ljude na temelju ispitivanja konvencionalne akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljene doze i lokalnih studija tolerancije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Za podatke o adsorbentima pogledati sekciju 2.

Suspenzija za suspenziju za injekciju:

- Hanksov medij (bez fenol crvenog)
- Sirćetna kiselina i / ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
- Formaldehid
- Fenoksietanol
- Etanol
- Voda za injekcije.

Hanks medijum je kompleksna mješavina aminokiselina (uključujući fenilalanin), mineralnih soli, vitamina i drugih komponenti (kao što je glukoza) diluirana vodom za injekcije.

Prašak:

- Saharoza
- Trometamol.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj medicinski proizvod se ne smije miješati sa drugim medicinskim proizvodima.

6.3. Rok trajanja

Rok trajanja je 3 godine.

Vakcina se mora iskoristiti odmah nakon rekonstitucije.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Skladištiti u frižideru (+2°C do +8°C). Ne zamrzavati.

Posebne mjere pri čuvanju rekonstituisanog lijeka vidjeti u sekciji 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Prašak u bočici (staklo tipa I) opremljenoj sa zatvaračem (hlorobutil) + 0.5 mL suspenzije u napunjenoj injekcionoj šprici (staklo tipa I) sa čepom klipa (bromobutil ili hlorobutil ili bromohlorobutil), kapičom šprice i dvije odvojene igle. Kutija od 1.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Za šprice bez prikačene igle, posebnu iglu treba čvrsto prikačiti na špricu okrećući je za jednu četvrtinu kruga.

Rekonstituisati vakcinu ubrizgavanjem suspenzije kombinovane vakcine difterija, tetanus, acelularni pertusis i inaktivirani poliomijelitis u bočicu sa praškom sa konjugovanom vakcinom *Haemophilus influenzae* tipa b.

Protresti dobro dok se sav prašak ne otopi. Poslije rekonstitucije, bjeličasto-mutan izgled suspenzije je normalan.

Vakcina se mora upotrijebiti odmah poslije rekonstitucije.

Svaki neiskorišten proizvod ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenim ustanovama sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

Sanofi Pasteur
14, Espace Henri Vallée
69007 Lion
Francuska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Sanofi Pasteur
Parc industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francuska

Sanofi Pasteur
Campus Mérieux 1541, avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Francuska

Sanofi-Aventis Zrt.
1225 Budimpešta, Campona u.1. (Harbor Park), Mađarska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1/8
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PENTAXIM, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju, 1 bočica praška i 1 suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj šprici: 04-07.3-2-5786/15 od 29.01.2016.