

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

PENTAXIM®; 30 i.j./0,5 mL + 10 mikrograma /0,5 mL i 18–30 mikrograma T/0, 5mL+ 25 mikrograma/0,5 mL + 25 mikrograma/0,5 mL + 40 D.j./0,5 mL + 8 D.j./0,5 mL + 32 D.j./0,5 mL + 40 i.j./0,5 mL; prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: vakcina protiv difterije, *Haemophilus influenzae tip b* (konjugovana, adsorbovana), pertusisa (acelularna), poliomijelitisa (inaktivisana) i tetanusa, kombinovana

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Posle rekonstituisanja jedna doza (0,5 mL) sadrži:

Adsorbovani toksoid difterije ⁽¹⁾	≥ 30 i.j.
Polisaharid <i>Haemophilus influenzae</i> tip b	10 mikrograma
konjugovan sa tetanus proteinom.....	18-30 mikrograma
Adsorbovani toksoid pertusisa ⁽¹⁾	25 mikrograma
Adsorbovani filamentozni hemaglutinin (1).....	25 mikrograma
Inaktivisani Poliovirus, tip 1 tip 1 (Mahoney soj)	40 D.j*†
Inaktivisani Poliovirus, tip 2 tip 2 (MEF-1 soj).....	8 D.j*†
Inaktivisani virus poliomijelitisa tip 3 (Saukett soj).....	32 DJ*†
Adsorbovani toksoid tetanusa ⁽¹⁾	≥ 40 i.j.

⁽¹⁾: adsorbovan na aluminijum-hidroksid, dihidrat 0,3 mg Al³⁺

*D.j: jedinica antigena D

† ili ekvivalentna količina antigena određena odgovarajućom imunohemijskom metodom.

PENTAXIM može u tragovima sadržavati glutaraldehid, neomicin, streptomycin i polimiksin B (videti odeljak 4.3).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

PENTAXIM se sastoji od:

praška: bele homogene pelete, nakon rekonstitucije sa NaCl bezbojan bistar rastvor

suspenzije: beličaste boje

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- 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 razmacima od najmanje mesec dana, (u 3.,4., odnosno 6. mesecu života), odnosno 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

Vakcina se primenjuje intramuskularno.

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

Za podatke o rekonstituciji pre primene videti odeljak 6.6.

Posle rekonstitucije, suspenzija ima beličasto-zamućen izgled.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na:

- aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- neke od rezidua iz proizvodnog procesa koje mogu biti prisutne u tragovima i nemoguće ih je detektovati (glutaraldehid, neomicin, streptomycin i polimiksin B)
- vakcinu protiv velikog kašlja (acelularni i celo-čelijski pertusis)

- Ukoliko su se javile reakcije koje su životno ugrožavajuće nakon prethodne primene ove vakcine ili vakcine koja sadrži iste susstance.

- Vakcinacija se mora odložiti u slučaju febrilnog stanja ili akutne bolesti.

- Aktivna encefalopatija.

- Encefalopatija koja se pojavi u periodu od 7 dana nakon primene prethodne doze neke od vakcina koje sadrže antigene velikog kašlja (acelularni ili celo-čelijski 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 sadrži toksoid tetanusa, javi 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 odojčadi sa nepotpunim programom primarne imunizacije (tj. koja su primila manje od tri doze).

Vakcina se ne sme ubrizgati intravaskularno. Pre 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, s obzirom na to 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 objasniti drugim poznatim uzrokom;
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonična-hiporesponzivna epizoda) u periodu od 48 sati posle vakcinacije;
- Uporan plač koji se ne smiruje i traje ≥ 3 sata, koji se javi u periodu od 48 sati nakon vakcinacije;
- Konvulzije sa ili bez groznice, koje su se javile u periodu od 3 dana posle vakcinacije.

Ranije febrilne konvulzije, koje nisu u vezi sa prethodnom primenom vakcine, ne predstavljaju kontraindikaciju za vakcinaciju. U tom slučaju, posebno je važno u periodu od 48 sati posle vakcinacije, pratiti telesnu temperaturu i primenjivati terapiju antipireticima.

Ranije afebrilne konvulzije, koje nisu bile u vezi sa prethodnom primenom vakcine moraju se prijaviti, da bi lekar specijalista mogao da ih proceni pre donošenja odluke o davanju vakcine.

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

Kao i u slučaju primene svih parenteralnih vakcina, neophodno je da adekvatna terapija 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 dece rođene pre termina (rođene u 28. gestacionoj nedelji ili ranije) i posebno kod dece sa respiratornom nezrelošću u anamnezi. Uzimajući u obzir 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 na to da se Hib kapsularni polisaharidni antigen izlučuje putem urina, 1 do 2 nedelje posle vakcinacije može se uočiti postojanje pozitivnog urinarnog testa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primenjivo.

PENTAXIM je namnjen samo za primenu u dečijem uzrastu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenjivo.

PENTAXIM je namenjen samo za primenu u dečijem uzrastu.

4.8. Neželjena dejstva

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

- Veoma često: ($\geq 1/10$)
- Često: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Povremeno: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

- Retko: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- Veoma retko: ($< 1/10000$)
- Nepoznate učestalosti : ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

Na osnovu spontanog prijavljivanja, neželjena dejstva koja se navode u nastavku teksta su prijavljena tokom upotrebe vakcine PENTAXIM.

Ova neželjena dejstva su prijavljivana dobrovoljno od strane populacije čija se veličina ne može utvrditi, 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 sati posle vakcinacije, a mogu da traju 48 - 72 sata. 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.

Poremećaji imunskog sistema

Reakcije nepoznate učestalosti:

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

Poremećaji metabolizma 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 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
- Telesna temperatura ≥ 38 °C
- Edem na mestu primene
- Bol na mestu primene

Često:

- Induracija na mestu primene

Povremeno:

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

Retko:

- Telesna 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 spontano i bez posledica u roku od 24 sata. Ove reakcije ponekad mogu biti praćene cijanozom, eritemom, prolaznom purpurom i upornim plačem.

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 spontano 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 komponenti kao Pentaxim.

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

Dodatne informacije namenjene za posebne grupe pacijenata:

Apnea kod dece rođene pre termina (rođene u 28. gestacionoj nedelji ili ranije)(videti 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: vakcine; bakterijske i virusne vakcine, kombinacije

ATC šifra: 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 *Bordetella 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, imunski 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.

Imunski 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 mikrograma/mL.

Imunski odgovor posle revakcinacije:

Posle prve doze revakcinacije (16-18 meseci) kod sve male 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 četvorostrukih nivoa titara pre vakcinacije) je najmanje 98 % za PT (EIA), a 99 % za FHA (EIA).

Kod sve dece dostignut je titar anti-PRP antitela $\geq 1,0$ mikrograma/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. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne govore o posebnim opasnostima za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja akutne toksičnosti, toksičnosti ponavljanih doza i lokalne tolerancije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Medijum 199 Hanks (10_xc)(bez fenol-crvenog) je kompleksna mešavina amino kiselina (uključujući fenilalanin), mineralnih soli, vitamina i drugih supstanci (kao što je glukoza).

Sirćetna kiselina, glacijalna

Natrijum hidroksid

Aluminijum-hidroksid, hidrirani

Formaldehid

Fenoksietanol

Etanol, bezvodni

Voda za injekcije

Saharoza

Trometamol

Hlorovodonična kiselina, koncentrovana

6.2. Inkompatibilnost

Suspenzija (sadrži toksoid difterije, acelularni pertusis, inaktivisani poliomijelitis i toksoid tetanusa) se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa liofilizovanim praškom konjugovane vakcine *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.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Vakcinu čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne sme se zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje je bočica (staklo tip I) sa zatvaračem (hlorobutil) koja sadrži prašak- Act-HIB *Haemophilus type b polysaccharid* konjugovan sa tetanus proteinom.

Napunjeni injekcioni špric: (staklo tip I) sa klipnim zatvaračem (bromobutil ili hlorobutil ili bromohlorobutil), kapičom šprica (hlorobromobutil) bez igle, koji sadrži suspenziju za

injekciju DTacP-IPV.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi plastični blister koji sadrži: bočicu (Act-HIB), napunjeni injekcioni špric DTacP-IPV bez igle uz dodatak jedne ili dve odvojene igle, prekriven providnom folijom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Način primene:

Pošto špric nema iglu, zasebna igla se mora čvrsto pričvrstiti za špric 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.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD, Španskih boraca, Beograd - Novi Beograd
3/VI

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01613-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.06.2004

Datum obnove dozvole: 27.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2020.