

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PENTAXIM, prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno), poliomijelitisa (inaktivirano) i hemofilusa tip b (konjugirano), adsorbirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

toksoid difterije¹ ≥ 30 internacionalnih jedinica (IU)
toksoid tetanusa¹ ≥ 40 internacionalnih jedinica (IU)

antigene bakterije *Bordetella pertussis*

toksoid hripavca¹ 25 mikrograma
filamentozni hemaglutinin¹ 25 mikrograma

inaktivirani poliovirus

tip 1 (soj Mahoney)² 40 DU*[†]
tip 2 (soj MEF-1)² 8 DU*[†]
tip 3 (soj Saukett)² 32 DU*[†]

polisaharid hemofilusa tip b (poliribozilribitolfosfat) 10 mikrograma

konjugiran na protein tetanusa 18 – 30 mikrograma

¹ adsorbirani na aluminijev hidroksid, hidratizirani (0,3 mg Al³⁺)

² umnoženi na VERO stanicama

* DU: D-antigen jedinica

[†] ili ekvivalentna antigenska količina određena primjerenom imunokemijskom metodom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Difterija, tetanus, nestanični hripavac i inaktivirani poliomijelitis (DTPa-IPV) komponenta je mutna bjelkasta suspenzija.

Haemophilus influenzae tip b (Hib) liofilizirana komponenta je bijeli homogeni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

PENTAXIM je indiciran za prevenciju difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa i invazivnih bolesti uzrokovanih bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b (meningitis, septikemija, celulitis, artritis, epiglotitis, pneumopatija i osteomijelitis):

- za primarno cijepljenje dojenčadi od 2 mjeseca starosti

- za docjepljivanje godinu dana nakon primarnog cijepljenja (u drugoj godini života)

PENTAXIM ne pruža zaštitu od infekcija izazvanih drugim tipovima bakterije *Haemophilus influenzae* ili meningitisa uzrokovanog drugim uzročnicima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarno cijepljenje: 3 doze u razmacima od jednog ili dva mjeseca, odnosno u skladu s nacionalnim programom cijepljenja, u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca starosti.

Docjepljivanje: 1 doza godinu dana nakon treće doze primarnog cijepljenja, odnosno obično između 16. i 18. mjeseca života.

Način primjene

PENTAXIM se primjenjuje injekcijom u mišić.

Preporučeno mjesto injiciranja je antero-lateralna regija bedra (srednja trećina) u mlađe djece (do 3 godine) i deltoidni mišić u starije djece.

PENTAXIM se ne smije injicirati u žilu. Prilikom injiciranja paziti da igla ne penetrira u krvnu žilu. Ne smije se injicirati u kožu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari PENTAXIMA (formaldehid, fenoksietanol ili dr.) ili na ostatne tvari iz proizvodnje koje mogu biti prisutne u tragovima (glutaraldehid, neomicin, streptomycin i polimiksin B) ili na cjepivo protiv hripavca (nestanično ili cjelostanično) ili po život opasna reakcija koja se razvila nakon prethodne primjene cjepiva PENTAXIM ili cjepiva koje sadrži iste komponente

- Cijepljenje treba odgoditi u slučaju bolesti praćene vrućicom ili akutne bolesti
- Progresivna encefalopatija
- Encefalopatija unutar 7 dana nakon primjene prethodne doze bilo kojeg cjepiva koje sadrži antigene hripavca (cjelostanično ili nestanično cjepivo protiv hripavca)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, uvijek treba osigurati odgovarajući medicinski tretman i strog nadzor zbog rijetkih slučajeva anafilaksije nakon primjene cjepiva.

Imunogenost PENTAXIMA može biti umanjena imunosupresivnom terapijom ili imunodeficijencijom. U takvim slučajevima preporučuje se odgoditi cijepljenje do prestanka terapije ili ozdravljenja. Ipak, cijepljenje osoba s kroničnom imunodeficijencijom, kao što je HIV infekcija, preporuča se bez obzira što imuni odgovor može biti smanjen.

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, (npr. e li završeno primarno cijepljenje). Cijepljenje je obično opravdano u dojenčadi koja nisu završila primarno cijepljenje (odnosno primili su manje od 3 doze cjepiva).

Kao i sva ostala cjepiva koja se injiciraju, PENTAXIM se mora pažljivo primijeniti kod pacijenata s trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi jer prilikom injiciranja u mišić može doći do krvarenja.

Prije cijepljenja potrebno je obaviti klinički pregled djeteta i provjeriti povijest bolesti (osobito podatke o prethodnom cijepljenju i pojavi neželjenih reakcija nakon prethodnih cijepljenja).

Ukoliko se prilikom prethodnog cijepljenja pojavila bilo koja od slijedećih reakcija, nastavak cijepljenja cjepivom koje sadrži hripavac treba pažljivo razmotriti:

- temperatura 40 °C ili viša tijekom 48 sati nakon cijepljenja, koja se ne može dovesti u vezu s bilo kojim drugim uzrokom
- kolaps ili šoku slično stanje (hipotono-hiporesponzivna epizoda) unutar 48 sati nakon cijepljenja
- dugotrajan, neutješan plač u trajanju 3 sata ili duže, koji se javlja unutar 48 sati nakon cijepljenja
- febrilne ili nefebrilne konvulzije, koje se javljaju unutar 3 dana nakon cijepljenja

Ranije febrilne konvulzije koje nisu povezane s prethodnim cijepljenjem nisu kontraindikacija za cijepljenje.

U takvim slučajevima, posebno je važno pratiti tjelesnu temperaturu tijekom 48 sati nakon cijepljenja uz redovnu primjenu antipiretika tijekom prvih 48 sati.

U slučaju ranijih nefebrilnih konvulzija koje nisu povezane s prethodnim cijepljenjem odluku o cijepljenju donosi specijalist.

U slučaju edematoznih reakcija u donjim udovima nastalih nakon injiciranja cjepiva koje sadrži hemofilus tip b, dva cjepiva, cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca i poliomijelitisa i konjugirano cjepivo protiv hemofilusa tip b, treba primijeniti na dva različita mjesta injiciranja u dva različita dana.

PENTAXIM ne pruža zaštitu od infekcija izazvanih drugim tipovima bakterije *Haemophilus influenzae* ili meningitisa uzrokovanog drugim uzročnicima.

Kod primarne imunizacije vrlo rano rođene nedonoščadi (rođene ≤ 28 tjedana gestacije), a posebno onih s nezrelošću dišnog sustava u anamnezi, treba uzeti u obzir potencijalni rizik od apneje i potrebu za praćenjem respiratorne funkcije tijekom 48 do 72 sata. S obzirom da je u toj skupini dojenčadi korist od cijepljenja visoka, cijepljenje ne treba odgađati niti ga uskraćivati.

Primjena PENTAXIMA treba biti zabilježena u Iskaznicu imunizacije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepivo se može primijeniti istovremeno s ROR VAX cjepivom ili HB-VAX DNA 5 μ g/0,5ml cjepivom, ali na dva odvojena mjesta injiciranja.

Kao i kod drugih cjepiva, za očekivati je da se u osoba pod imunosupresivnom terapijom kao i u osoba s oslabljenim imunološkim sustavom neće postići adekvatan imunološki odgovor.

4.6. Trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije primjenjivo.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti pojavljivanja:

- Vrlo često ($\geq 10\%$)
- Često ($\geq 1\%$, $< 10\%$)
- Manje često ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)
- Rijetko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$)
- Vrlo rijetko ($< 0,01\%$), uključujući izolirana izvješća
- Nije poznato: učestalost nije moguće procijeniti

Podaci iz kliničkih ispitivanja:

U tri studije provedene na dojenčadi koja su primila PENTAXIM kao primarno cijepljenje, najčešće zabilježene nuspojave su bile razdražljivost (15,2%), lokalne reakcije na mjestu primjene kao što su crvenilo (11,2%) i otvrdnuće > 2 cm (15,1%).

U studiji provedenoj u Švedskoj, nakon primijenjene 3 doze PENTAXIMA (u 3., 5. i 12. mjesecu života), najčešće zabilježene nuspojave su bile razdražljivost (24,1%), lokalne reakcije na mjestu primjene kao što su crvenilo (13,4%) i otvrdnuće > 2 cm (12,5%).

Ovi znakovi i simptomi se obično javljaju unutar 48 sati nakon cijepljenja

Nestaju spontano i ne zahtijevaju specifično liječenje.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često

- Pospanost

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često

- Povraćanje

Često

- Proljevanje

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često

- Gubitak apetita

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često

- Crvenilo na mjestu primjene
- Vrućica ≥ 38 °C
- Bol na mjestu primjene
- Oteklina na mjestu primjene
- Otvrdnuće na mjestu primjene

Manje često

- Crvenilo i oteklina ≥ 5 cm na mjestu primjene
- Vrućica ≥ 39 °C

Rijetko

- Vrućica ≥ 40 °C

- Edematozne reakcije na jednom ili oba donja uda mogu se javiti nakon primjene cjepiva koja sadrže hemofilus tip b. Ukoliko se ove reakcije pojave, javljaju se uglavnom nakon primarnog cijepljenja, unutar prvih nekoliko sati nakon cijepljenja. Pridruženi simptomi mogu biti cijanoza, crvenilo prolazna purpura i jaki plač. Ovi simptomi se spontano povlače nakon 24 sata i ne ostavljaju posljedice.

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo često

- Razdražljivost (nervoza)
- Neuobičajeni plač

Često

- Poremećaji spavanja

Manje često

- Dugotrajni neutješni plač

Podaci iz postmarketinškog praćenja sigurnosti:

Na temelju spontanog prijavljivanja, sljedeće dodatne nuspojave zabilježene su nakon stavljanja PENTAXIMA u promet:

Učestalost ovih nuspojava je vrlo rijetka a temeljem dostupnih podataka nije moguće izračunati točnu učestalost pojavljivanja .

Poremećaji živčanog sustava

- Konvulzije sa ili bez vrućice
- Hipotone reakcije ili hipotono-hiporesponzivne epizode (HHE)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Osip
- Urtikarija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Velike reakcije na mjestu primjene (> 50 mm), uključujući opsežno oticanje udova od mjesta primjene preko jednog ili oba zgloba prijavljivane su u djece. Ove reakcije se pojavljuju unutar 24 - 72 sata nakon cijepljenja i mogu biti povezane s crvenilom, toplinom, osjetljivošću ili boli na mjestu primjene, a nestaju spontano unutar 3 do 5 dana. Čini se da je rizik uvjetovan brojem prethodno primljenih doza cjepiva koja sadrže nestanični hripavac, s povećanim rizikom nakon primljene 4. ili 5. doze.

Poremećaji imunološkog sustava

- Anafilaktičke reakcije kao što su edem lica, Quinckeov edem, ili šok

Potencijalne nuspojave:

(odnosno nuspojave koje nisu prijavljene u izravnoj vezi s PENTAXIMOM, ali su prijavljene za druga cjepiva koja sadrže jednu ili više antigenskih komponenti PENTAXIMA)

- Brahijalni neuritis i Guillain-Barreov sindrom prijavljivani su nakon primjene cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa.
- Apneja u vrlo rano rođene nedonošćadi (rođene \leq 28 tjedana gestacije). (vidjeti dio 4.4.)

4.9. Preoziranje

Nisu prijavljivani slučajevi preoziranja. .

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinirana bakterijska i virusna cjepiva, ATK oznaka: J07CA06

Toksini difterije i tetanusa detoksificirani su formaldehidom i zatim pročišćeni.

Cjepivo protiv poliomijelitisa dobiveno je umnožavanjem virusa poliomijelitisa tip 1, 2 i 3 na Vero stanicama, pročišćavanjem i zatim inaktivacijom formaldehidom.

Komponente nestaničnog hripavca (PT i FHA) ekstrahirane su iz kultura bakterije *Bordetella pertussis* i zatim pročišćene. Toksin hripavca (PT) detoksificiran je glutaraldehidom i odgovara toksoidu hripavca (PTxd). FHA je prirodan. Dokazano je da su PTxd i FHA dvije komponente koje imaju najvažniju ulogu u zaštiti protiv hripavca.

Kapsularni polisaharid PRP (poliribozilribitolfosfat) ekstrahiran je iz kulture bakterije *Haemophilus influenzae* tip b i konjugiran na tetanusni protein (T) da se dobije konjugirano cjepivo PRP-T.

Kapsularni polisaharid PRP izaziva kod ljudi anti-PRP serološki odgovor. Ipak, kao i kod svih polisaharidnih antigena, imunološki odgovor je neovisan o timusu, što karakterizira slaba imunogenost u dojenčadi i odsutnost buster efekta u djece mlađe od 15 mjeseci. Kovalentna veza kapsularnog polisaharida hemofilusa tip b na proteinski nosač (tetanusni protein) omogućuje konjugiranom cjepivu da se ponaša kao antigen ovisan o timusu izazivajući specifični anti-PRP serološki odgovor u dojenčadi i postizanje buster efekta.

Imuni odgovor nakon primarnog cijepljenja

Studije imunogenosti u dojenčadi pokazale su da su mjesec dana nakon primarnog cijepljenja sva dojenčad (100%) razvila zaštitnu razinu antitijela ($>0,01$ IU/ml) na antigene difterije i antigene tetanusa.

Kod hripavca, mjesec dana nakon primljene treće doze primarnog cijepljenja, 93% dojenčadi postiglo je četverostruki porast titra PT antitijela i više od 88% FHA antitijela.

Najmanje 99% djece koje je primilo primarno cijepljenje imalo je zaštitnu razinu titra antitijela na virus poliomijelitisa tipa 1, 2 i 3 (≥ 5 izraženo recipročnom vrijednošću razrjeđenja u seroneutralizaciji).

Najmanje 97,2% dojenčadi postiglo je razinu anti-PRP titra iznad $0,15 \mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon primljene treće doze primarnog cijepljenja.

Imuni odgovor nakon docjepljivanja

Nakon prve doze docjepljivanja (16-18 mjeseci) sva su djeca razvila zaštitna antitijela protiv difterije ($> 0,1$ IU/ml), tetanusa ($> 0,1$ IU/ml) i poliovirusa (≥ 5 izraženo recipročnom vrijednošću razrjeđenja u seroneutralizaciji).

Stupanj serokonverzije antitijela hripavca (titar viši od četverostrukog titra prije cijepljenja) je najmanje 98% za PT (EIA) i 99% za FHA (EIA).

Sva su djeca dosegla titar anti-PRP antitijela $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$.

Studije praćenja imunogenosti hripavca u djece 5-6 godina starosti pokazale su da je titar anti-PT i anti-FHA antitijela u djece koja su primarno cijepljena i docijepljena s kombiniranim cjepivima koja sadrže nestanični hripavac barem ekvivalentan onome opaženim kod djece koja su u istoj dobi cijepljena kombiniranim cjepivima koja sadrže cjelostanični hripavac.

5.2. Farmakokinetička svojstva

- Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu uočeni neočekivani učinci iz provedenih nekliničkih ispitivanja, uključujući ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti niti toksičnosti ciljnih organa

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Liofilizirani Hib prašak:

saharoza

trometamol

DTPa-IPV suspenzija:

Podloga 199 s Hanksovim solima bez fenolnog crvenila [sadrži aminokiseline (uključujući fenilalanin), mineralne soli, vitamine i druge tvari (kao što je glukoza)]

octena kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

formaldehid

2 fenoksietanol (sadržan u 50% etanolu)

voda za injekcije

Adjuvanti su navedeni u dijelu 2.

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije, cjepivo treba odmah primijeniti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne smije se zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Prašak u bočici (staklo tip I) s čepom (klorobutil) i odvojivim zatvaračem (aluminij/polipropilen) + 0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (klorobromobutil ili klorobutil ili bromobutil), pričvršćenom iglom i zaštitom za iglu (sintetički poliizopren). Pakovanje od 1 i 10.

Prašak u bočici (staklo tip I) s čepom (klorobutil) i odvojivim zatvaračem (aluminij/polipropilen) + 0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (klorobromobutil ili klorobutil ili bromobutil), zatvaračem vrha (klorobromobutil ili sintetički izoprenbromobutil) + dvije priložene igle. Pakovanje od 1 i 10.

Sve veličine pakovanja se ne trebaju nalaziti na tržištu.

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

Prije rekonstitucije preporučljivo je da sadržaji oba spremnika dosegnu sobnu temperaturu. Cjepivo se rekonstituirava uštrcavanjem cijelog sadržaja napunjene štrcaljke sa DTPa-IPV suspenzijom u bočicu sa Hib praškom. Protresati dok se prašak potpuno ne otopi.

Kod štrcaljki bez pričvršćene igle, potrebno je pričvrstiti priloženu iglu na štrcaljku rotiranjem za četvrtinu kruga. Jedna priložena igla služi za rekonstituciju, druga za primjenu lijeka.

Napunjenu štrcaljku s DTPa-IPV suspenzijom potrebno je protresti da bi sadržaj postao homogen. Nakon rekonstitucije, mutno bjelkasti izgled suspenzije je normalan.

Cjepivo se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

Prije primjene, DTPa-IPV suspenziju u štrcaljki, Hib prašak u bočici i rekonstituirano cjepivo treba vizualno pregledati na prisustvo stranih čestica i/ili promjenu izgleda. U slučaju uočavanja takvih promjena, cjepivo se ne smije koristiti.

Sav neiskorišten 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

Sanofi Pasteur S.A.
2 avenue Pont Pasteur
69007 Lyon
Francuska

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

UP/I-530-09/10-02/383

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

20. travnja 2006. / 10. kolovoza 2011.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Veljača, 2014.