

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PENTAXIM prašek in suspenzija za suspenzijo za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti davici, tetanusu, oslovskega kašlju - acelularno, otroški paralizi - inaktivirano in hemofilusu tipa b - konjugirano (adsorbirano)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

| | |
|--|----------------------------------|
| toksoid davice ¹ | ne manj kot 30 i.e. [□] |
| toksoid tetanusa ¹ | ne manj kot 40 i.e. [×] |
| antigene bakterije <i>Bordetella pertussis</i> : | |
| toksoid oslovskega kašlja ¹ | 25 mikrogramov |
| filamentozni hemaglutinin ¹ | 25 mikrogramov |
| virus otroške paralize (inaktiviran) | |
| - tip 1 (sev Mahoney) | 40 D.e. ^{2,3,4} |
| - tip 2 (sev MEF-1) | 8 D.e. ^{2,3,4} |
| - tip 3 (sev Saukett) | 32 D.e. ^{2,3,4} |
| polisaharid bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b | 10 mikrogramov |
| konjugiran na tetanusno beljakovino | 18-30 mikrogramov. |

¹ adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid 0,3 mg Al³⁺

² D.e.: antigenska D enota

³ ali enakovredna količina antigenov, določena z ustrezno imunokemijsko metodo

⁴ pridobljen na celicah Vero

[□] Kot srednja vrednost

[×]Spodnja meja intervala zaupanja (p = 0,95)

Pentaxim lahko vsebuje sledove glutaraldehida, neomicina, streptomicina ali polimiksina B (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in suspenzija za suspenzijo za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Viala vsebuje bel prašek.

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje motno belkasto sterilno suspenzijo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo je namenjeno za skupno zaščito pred davico, tetanusom, oslovskim kašljem, otroško paralizo in invazivnimi okužbami, ki jih povzroča *Haemophilus influenzae* tipa b (meningitis, sepsa, celulitis, artritis, epiglottitis, itd.):

- za osnovno cepljenje dojenčkov, starejših od 2 mesecev,
- za obnovitveno cepljenje eno leto po osnovnem cepljenju, v drugem letu življenja.

Cepivo ne ščiti pred nalezljivimi boleznimi, ki jih povzročajo drugi tipi bakterije *Haemophilus influenzae*, in tudi ne pred meningitisom drugačnega izvora.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Osnovno cepljenje: 3 odmerki, dani v presledku po en mesec, pri starosti 2, 3 in 4 mesece, oziroma v skladu z veljavnim letnim programom imunoprofilakse v Republiki Sloveniji.

Obnovitveno cepljenje: 1 odmerek eno leto po osnovnem cepljenju, običajno med 16. in 18. mesecem starosti.

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati v mišico.

Priporočeno mesto injiciranja je anterolateralni predel stegna (srednja tretjina).

Za navodila glede rekonstitucije cepiva pred aplikacijo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost:
 - na katero koli učinkovino v cepivu,
 - na cepiva proti oslovskemu kašlju (acelularna ali iz celotne bakterije),
 - na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali
 - na glutaraldehid, neomicin, streptomycin ali polimiksin B, ki se uporabljajo med postopkom izdelave cepiva in so lahko prisotni v sledovih.
- Reakcija po predhodnih cepljenjih s cepivi s podobnimi zdravilnimi učinkovinami, ki je ogrozila otrokovo življenje.
- Cepljenje je treba odložiti v primeru zvišane telesne temperature ali akutnega obolenja.
- Nastanek encefalopatije.
- Encefalopatija, ki se je pojavila v 7 dneh po predhodnem cepljenju s cepivom, ki je vsebovalo cepivo proti oslovskemu kašlju (acelularno ali iz celotne bakterije).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cepiva se ne sme injicirati v žilo: bodite pozorni, da igla ne zaide v krvno žilo. Cepiva se ne sme injicirati intradermalno.

Imunogenost cepiva PENTAXIM se lahko zmanjša zaradi imunosupresivnega zdravljenja ali prirojene imunske pomanjkljivosti. V teh primerih je priporočljivo odložiti cepljenje do zaključka takega zdravljenja ali do ozdravitve. Kljub temu je priporočljivo cepiti osebe s kronično imunsko pomanjkljivostjo, kot je infekcija z virusom HIV, čeprav je lahko imunski odgovor omejen.

Če so se po prejemu predhodnega cepiva, ki je vsebovalo komponento tetanusnega toksoida, pojavili znaki sindroma Guillain-Barre ali nadlaktnega nevritisa, je treba pred cepljenjem s katerim koli cepivom, ki vsebuje tetanusni toksoid, pretehtati koristi in možna tveganja. Cepljenje je običajno upravičeno pri otrocih, ki niso prejeli vseh predpisanih odmerkov (npr. manj kot tri odmerke).

Kot pri vseh parenteralnih cepivih je treba cepivo PENTAXIM dajati pazljivo osebam s trombocitopenijo ali z motnjami strjevanja krvi, saj se lahko pri intramuskularnem dajanju cepiva pojavijo krvavitve.

Ob cepljenju je treba spremljati anamnezo predhodnih cepljenj (posebej glede pojavljanja neželenih učinkov po predhodnih cepljenjih) in anamnezo predhodnih kliničnih pregledov.

Če se je v povezavi s predhodnimi cepljenji pojavil kateri od naslednjih neželenih učinkov, je treba dobro pretehtati odločitev za nadaljevanje cepljenja s cepivom, ki vsebuje komponento oslovskega kašlja:

- zvišana telesna temperatura ≥ 40 °C v 48 urah, ki se ni pojavila zaradi drugih vzrokov.
- kolaps ali šoku podobna stanja (epizode hipotonije - zmanjšane odzivnosti) v 48 urah po cepljenju.
- stalen, neutolažljiv jok, ki traja 3 ure ali več in je bil zaznan v 48 urah po cepljenju.
- vročinski ali nevročinski krči, ki so se pojavljali v 3 dneh po cepljenju.

Vročinski krči v anamnezi, ki niso povezani s prejšnjo injekcijo cepiva, sami po sebi ne predstavljajo kontraindikacije za cepljenje. V tem pogledu je zlasti pomembno spremljanje telesne temperature v 48 urah po cepljenju in redna uvedba antipiretičnega zdravljenja za 48 ur.

Pojavnost vročinskih krčev v anamnezi, ki niso povezani s predhodnimi cepljenji, naj oceni specialist pred odločitvijo za cepljenje.

Če se po injekciji cepiva, ki vsebuje snovi proti bakteriji *Haemophilus influenzae* tipa b, na spodnjih okončinah pojavijo edematozne reakcije, je treba cepiti z dvema cepivoma: s cepivom proti davici, tetanusu, oslovskega kašlja in otroški paralizi ter s konjugiranim cepivom proti bakteriji *Haemophilus influenzae* tipa b na dve različni mesti, v različnih dnevih.

Kot pri dajanju vseh parenteralnih cepiv mora biti ob cepljenju vedno na razpolago ustrezno zdravljenje in nadzor za takojšnje ukrepanje v redkih primerih anafilaktične reakcije, ki lahko sledi cepljenju.

Cepivo PENTAXIM ne ščiti pred nalezljivimi boleznimi, povzročenimi z drugimi serotipi, kot je *Haemophilus influenzae* tipa b, niti pred meningitisom drugačnega izvora.

Pri dajanju odmerkov za osnovno cepljenje zelo nezrelim nedonošenčkom (rojenim pri ≤ 28 tednih gestacije), še zlasti tistim z dihalno nezrelostjo v anamnezi, moramo upoštevati možno tveganje za apnejo in potrebo po respiratornem spremljanju v obdobju 48-72 ur. Ker je korist cepljenja v tej skupini dojenčkov velika, cepljenja ne smemo izpustiti ali z njim odlašati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene s cepivoma proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (M-M-RVAXPRO) in proti hepatitisu B (HBVAXPRO), ki se lahko uporabljata

hkrati s cepivom PENTAXIM, vendar je cepiva v tem primeru treba injicirati na dve različni mesti. Študij medsebojnega delovanja z drugimi cepivi ali zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Navedba smiselno ni potrebna.

Pentaxim je namenjen samo za uporabo pri otrocih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Navedba smiselno ni potrebna.

Pentaxim je namenjen samo za uporabo pri otrocih.

4.8 Neželeni učinki:

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v naslednje skupine:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Podatki iz kliničnih študij

V treh kliničnih študijah pri dojenčkih, ki so prejeli cepivo PENTAXIM primarno, so najpogosteje poročali o sledečih reakcijah: razdražljivosti (15,2 %), lokalnih reakcijah okrog mesta injiciranja, kot sta rdečina (11,2 %) in zatrdlina > 2 cm (15,1 %).

V študiji, ki so jo vodili na Švedskem, so po treh odmerkih cepiva PENTAXIM pri 3, 5 in 12 mesecih poročali o najbolj pogostih reakcijah, kot so: razdražljivost (24,1 %), lokalne reakcije okrog mesta injiciranja, kot sta rdečina (13,4 %) in zatrdlina (12,5 %).

Ti znaki in simptomi se običajno pojavijo v 48 urah po cepljenju in lahko vztrajajo od 48 do 72 ur. Nato spontano izzvenijo brez specifičnega zdravljenja.

Po opravljenem osnovnem cepljenju se pogostnost reakcij na mestu injiciranja običajno poveča ob prejemu obnovitvenega odmerka cepiva.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti:

- anoreksija (motnje hranjenja)

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti:

- nervoza, razdražljivost
- nenormalen jok

Pogosti:

- nespečnost, motnje spanja

Občasni:

- stalen in neutolažljiv jok.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti:

- somnolenca (zaspanost)

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:

- bruhanje

Pogosti:

- driska

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti:

- rdečina na mestu injiciranja
- zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C
- oteklina na mestu injiciranja
- bolečina na mestu injiciranja

Pogosti:

- zatrdlina na mestu injiciranja

Občasni:

- zvišana telesna temperatura ≥ 39 °C
- rdečina in oteklina ≥ 5 cm na mestu injiciranja.

Redki:

- zvišana telesna temperatura ≥ 40 °C
- Edematozna reakcija, ki prizadene eno ali obe spodnji okončini in lahko sledi po cepljenju s cepivi, ki vsebujejo komponento cepiva proti bakteriji *Haemophilus influenzae* tipa b. Takšna reakcija se lahko pojavi po osnovnem cepljenju v prvih nekaj urah po prejemu cepiva. Lahko se pojavijo tudi pridruženi simptomi, ki obsegajo cianozo, rdečino, prehodno purpuro in hud jok. Vsi ti učinki izzvenijo brez posledic v 24 urah.

Podatki po prihodu cepiva na trg

Poročali so o neželenih učinkih, ki so jih zajeli iz spontanega poročanja po prihodu cepiva PENTAXIM na trg. O teh neželenih učinkih so poročali zelo redko in v populaciji neznane velikosti, zato ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti ali določiti vzročne povezave s cepivom. Pogostnost so zato definirali kot »neznana«.

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost:

- anafilaktične reakcije, kot so edem obraza, Quinckejev edem in šok.

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost:

- vročinski ali nevročinski krči
- hipotonične reakcije ali hipotonične-hiporesponzivne epizode

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost:

- izpuščaj, urtikarija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana pogostnost:

- Večja reakcija na mestu injiciranja (>50 mm), ki vključuje obsežno otekanje udov od mesta injiciranja prek enega ali obeh sklepov. Ti znaki se pojavijo v 24-72 urah po cepljenju in so lahko povezani s simptomi, kot so eritem, toplota, občutljivost ali bolečina na mestu injiciranja in nato spontano izzvenijo v 3-5 dneh. Tveganje pojavnosti omenjenih neželenih učinkov je odvisno od predhodno prejetih odmerkov cepiva, ki vsebuje acelularno komponento oslovskega kašlja. Večje tveganje nastopi po 4. ali 5. odmerku.

Možni neželeni učinki

(to so neželeni učinki, o katerih niso poročali v povezavi z uporabo cepiva PENTAXIM, temveč v povezavi s cepivi, ki so vsebovala eno ali več podobnih antigenskih komponent, kot so prisotne v cepivu PENTAXIM):

- sindrom Guillain-Barre ali nadlaktne nevritis po cepljenju s cepivom, ki je vsebovalo toksoid tetanusa

Dodatni podatki glede neželenih učinkov posebne populacije

- apneja pri zelo nezrelih nedonošenčkih (≤ 28 tednov gestacije) (glejte poglavje 4.4)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

NEŽELENE UČINKE JE TREBA TAKOJ SPOROČITI CENTRALNEMU REGISTRU ZA NEŽELENE UČINKE PRI CEPLJENJU NA NACIONALNI INŠTITUT ZA JAVNO ZDRAVJE.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv; mešano cepivo proti davici, hemofilusu influence, oslovskega kašlja, otroški paralizi in tetanusu, oznaka ATC: J07CA06.

Toksina davice in tetanusa se detoksificira s formaldehidom in nato prečisti.

Cepivo proti otroški paralizi se proizvaja z razmnoževanjem virusov otroške paralize tip 1, 2 in 3 na Vero celicah, prečiščevanjem in nato inaktivacijo s formaldehidom.

Acelularni komponenti oslovskega kašlja (PT in FHA) se ekstrahira iz kultur bakterije *Bordetella pertussis* in nato prečisti. Toksin oslovskega kašlja (PT) se detoksificira z glutaraldehidom, da odgovarja toksoidu oslovskega kašlja (PTxd). FHA se nahaja v naravni obliki. Izkazalo se je, da sta PTxd in FHA najpomembnejši komponenti za zaščito proti oslovskega kašlju.

Prečiščeni kapsularni polisaharid PRP (poliribozil ribitol fosfat) se ekstrahira iz kulture bakterije *Haemophilus influenzae* tipa b in konjugira s proteinom tetanusa (T), s čimer nastane konjugirano cepivo PRP-T.

Kapsularni polisaharid (poliribozil ribitol fosfat: PRP) pri ljudeh sproži anti-PRP serološki odziv. Podobno kot pri vseh polisaharidnih antigenih tudi pri tem imunski odziv ni odvisen od timusa, zato je zanj značilna nizka imunogenost pri dojenčkih in ni obnovitvenega učinka pred starostjo 15 mesecev. Kovalentna vez med kapsularnim polisaharidom bakterije *Haemophilus influenzae* tipa b in nosilnim proteinom tetanusa omogoča polisaharidnemu konjugiranemu cepivu, da deluje kot antigen, ki je odvisen od timusa, in inducira specifični anti-PRP serološki odziv pri dojenčkih ter zagotavlja obnovitveni učinek.

Imunski odziv po osnovnem cepljenju

Raziskave imunogenosti pri dojenčkih so pokazale, da so en mesec po osnovnem cepljenju protitelesa proti antigenoma davice in tetanusa pri vseh otrocih (100 %) dosegla zaščitno raven ($>0,01$ i.e./ml).

Zaščita proti oslovskega kašlju: en mesec po tretjem odmerku v okviru osnovnega cepljenja je 93 % otrok doseglo štirikratno povečanje ravni PT protiteles, več kot 88 % otrok pa enako povečanje FHA protiteles.

Vsaj 99 % otrok je po osnovnem cepljenju doseglo zaščitno raven protiteles proti virusom otroške paralize tip 1, 2 in 3 (≥ 5 , izraženo kot ekvivalent redčenja pri seronevtralizaciji).

En mesec po tretjem odmerku v okviru osnovnega cepljenja je vsaj 97,2 % otrok doseglo raven anti-PRP nad $0,15 \mu\text{g/ml}$.

Imunski odziv po obnovitvenem odmerku

Po prvem obnovitvenem odmerku (med 16 in 18 meseci starosti) se je pri vseh otrocih razvila zaščitna raven protiteles proti davici ($>0,1$ i.e./ml), tetanusu ($>0,1$ i.e./ml), virusom otroške paralize (≥ 5 , izraženo kot ekvivalent redčenja pri seronevtralizaciji).

Stopnja serokonverzije za protitelesa proti oslovskega kašlju (več kot štirikratno povečanje titra glede na titer pred cepljenjem) je znašala vsaj 98 % za PT (EIA) in 99 % za FHA (EIA).

Vsi otroci so dosegli raven protiteles anti-PRP $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$.

Nadaljevalna raziskava o imunogenosti cepiva proti oslovskega kašlju pri otrocih v starosti 5-6 let je pokazala, da so bili titri protiteles anti-PT in anti-FHA pri otrocih po osnovnem in obnovitvenem cepljenju z acelularnim kombiniranim cepivom enakovredni titrom pri otrocih, ki so bili v enaki starosti cepljeni s polnoceličnimi kombiniranimi cepivi proti oslovskega kašlju.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Suspenzija:

- medij po Hanku (brez fenol-rdečega): kompleksna mešanica aminokislin (vključno s fenilalaninom), mineralnih snovi, vitaminov in ostalih komponent (kot je glukoza), raztopljenih v vodi za injekcije
- očetna kislina in/ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
- formaldehid
- fenoksietanol
- voda za injekcije

Prašek:

- saharoza
- trometamol
- koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprt: 3 leta.

Po rekonstituciji: To cepivo je treba aplicirati takoj po rekonstituciji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tip I) z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto zaporko.

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tip I) z batom iz bromoklorobutilne ali bromobutilne ali klorobutilne gume ter zaščiteni z zaporko (kapico).

Pakiranja:

- škatla z 1 vialo in 1 napolnjeno injekcijsko brizgo ter injekcijsko iglo
- škatla z 1 vialo in 1 napolnjeno injekcijsko brizgo ter dvema injekcijskima iglama
- škatla z 10 vialami in 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami ter 10 injekcijskimi iglami
- škatla z 10 vialami in 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami ter 20 injekcijskimi iglami

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če imate pakiranje v napolnjeni injekcijski brizgi, kjer je injekcijska igla priložena, čvrsto privijte iglo na brizgo s četrtinskim obratom.

Rekonstituirajte suspenzijo z injiciranjem suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (kombiniranega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in otroški paralizi) v vialo s

praškom (konjugat bakterije *Haemophilus influenzae* tipa b). Pretresite, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Suspenzija ima po rekonstituciji običajno motno belkasto barvo.

Cepivo je treba injicirati takoj po rekonstituciji!

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/01237/001 - 004

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. junij 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 24. marec 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 2. 2020