

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV 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 difterije.....  $\geq 30$  internacionalnih jedinica (IU)  
toksoid tetanusa.....  $\geq 40$  internacionalnih jedinica (IU)

antigene bakterije *Bordetella pertussis*

toksoid hripavca..... 25 mikrograma  
filamentozni hemaglutinin..... 25 mikrograma

inaktivirani poliovirus

tip 1 (soj Mahoney)..... 40 DU<sup>(1) (2) (3)</sup>  
tip 2 (soj MEF-1)..... 8 DU<sup>(1) (2) (3)</sup>  
tip 3 (soj Saukett)..... 32 DU<sup>(1) (2) (3)</sup>

polisaharid hemofilusa tip b (poliribozilribitolfosfat)..... 10 mikrograma

konjugiran na protein tetanusa..... 18 – 30 mikrograma

adsorbirani na aluminijev hidroksid, hidratizirani (0,3 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>(1)</sup> DU: D-antigen jedinica

<sup>(2)</sup> ili ekvivalentna antigenska količina određena primjerenom imunokemijskom metodom

<sup>(3)</sup> umnoženi na VERO stanicama

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: formaldehid (vidjeti dio 4.3), etanol manje od 100 mg/dozi i fenilalanin (vidjeti dio 4.4.).

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bočica:

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

Napunjena štrcaljka:

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

## 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, epiglottitis, pneumopatija i osteomijelitis):

- za primarno cijepljenje dojenčadi od 2 mjeseca starosti
- za docjepljivanje godinu dana nakon primarnog cijepljenja (u drugoj godini života)

Primjena ovog cjepiva treba se temeljiti na službenim preporukama.

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, primjerice u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca ili 2, 4, 6 mjeseca ili 3, 4, 5 mjeseca ili 3, 5, 12 mjeseca starosti.

Docjepljivanje: 1 doza godinu dana nakon treće doze primarnog cijepljenja, obično u drugoj godini života.

#### *Način primjene*

PENTAXIM se primjenjuje injekcijom u mišić (i.m.).

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

Treba biti dostupna odgovarajuća oprema za oživljavanje.

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

Plan cijepljenja treba se temeljiti na službenim preporukama.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.  
Nakon rekonstitucije cjepivo je mutna bjelkasta suspenzija.

### 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost
  - na djelatne tvari
  - ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. (formaldehid, 2-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

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

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

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 sljedećih 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 koje se pojavljuju u donjim udovima nastalih nakon injiciranja cjepiva koje sadrži hemofilus tip b, ako se daju 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.

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

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

Kod primarne imunizacije vrlo rano rođene nedonošćadi (rođene  $\leq$  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.

Utjecaj na rezultate seroloških testova: vidjeti dio 4.5.

Ovo cjepivo sadrži fenilalanin te može biti štetno u osoba s fenilketonurijom.

Ovo cjepivo sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po dozi.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Cjepivo se može primijeniti istovremeno s M-M-R VAXPRO cjepivom ili HBVAXPRO 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.

##### Utjecaj na rezultate seroloških testova:

U nekim slučajevima, nakon primjene cjepiva protiv *Haemophilus influenzae* tip b zabilježeno je izlučivanje polisaharidnog kapsularnog antigena (PRP) putem mokraće. Međutim, u prva dva tjedna nakon cijepljenja pozitivni nalaz urina ne može predstavljati potvrdu dijagnoze za Hib infekciju. Kako bi se dokazala Hib infekcija potrebno je provesti dodatne testove.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nije primjenjivo.

PENTAXIM je isključivo namijenjen za primjenu u djece.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije primjenjivo.

PENTAXIM je isključivo namijenjen za primjenu u djece.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

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 cjepiva PENTAXIM (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.

Reakcije koje se javljaju na mjestu injiciranja imaju tendenciju češćeg pojavljivanja kod docijepljivanja, u odnosu na primarnu seriju cijepljenja.

##### Tablični prikaz nuspojava

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
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaktičke reakcije kao što su edem lica, Quinckeov edem, ili šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	anoreksija (poremećaji hranjenja)
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	radražljivost, nervoza, neuobičajeni plač
	često	poremećaji spavanja
	manje često	dugotrajni neutješni plač
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	somnolencija
	nepoznato	konvulzije s ili bez vrućice, hipotone reakcije ili hipotono-hiporesponzivne epizode (HHE)
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povraćanje
	često	proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	osip, urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	eritem na mjestu primjene, vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , edem na mjestu primjene, bol na mjestu primjene
	često	induracija na mjestu primjene
	manje često	vrućica $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , crvenilo i edem na mjestu primjene $\geq 5\text{ cm}$
	rijetko	vrućica $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , edematozne reakcije na jednom ili oba donja uda mogu se javiti nakon primjene cjepiva koja sadrže hemofilus tip b. Ove reakcije javljaju se uglavnom nakon primarnog cijepljenja, unutar prvih nekoliko sati nakon cijepljenja. Ovi simptomi se spontano povlače nakon 24 sata i ne ostavljaju posljedice. Pridruženi simptomi mogu biti cijanoza, crvenilo prolazna purpura i jaki plač.
	nepoznato	velike reakcije na mjestu primjene ( $> 50\text{ mm}$ ), uključujući opsežno oticanje udova koje se može protezati 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.

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

- Guillain-Barreov sindrom i brahijalni neuritis prijavljivani su nakon primjene cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa.

#### Pedijatrijska populacija

Apneja u vrlo rano rođene nedonoščadi (rođene  $\leq 28$  tjedana gestacije). (vidjeti dio 4.4.)

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

Nije dokumentirano.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva bakterijska i virusna u kombinaciji, 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 je 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 ( $\geq 5$  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 ( $\geq 5$  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:

formaldehid  
2-fenoksietanol (sadržan u 50% etanolu)  
Podloga 199 s Hanksovim solima bez fenolnog crvenila [sadrži aminokiseline (uključujući fenilalanin), mineralne soli, vitamine i druge tvari (kao što je glukoza)]  
acetatna kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

Adsorbensi 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 ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5. Vrsta i sadržaj 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). Pakiranje 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. Pakiranje od 1 i 10.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prije rekonstitucije preporučljivo je da sadržaji oba spremnika dosegnu sobnu temperaturu. Cjepivo se rekonstituirira 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.

Vidjeti također dio 4.2.

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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Francuska  
Tel. + 33 (0) 437 37 01 00  
Fax. + 33 (0) 437 37 77 37

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-854134391

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

20. travnja 2006./26. rujna 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Listopad, 2017.