

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PENTAXIM, прашок и суспензија за суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц.

Вакцина против дифтерија, тетанус, пертусис (ацелуларна компонента), полиомиелитис (инактивиран вирус) и адсорбирана, коњугирана вакцина против *Haemophilus influenzae* тип b.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

По реконституирање на вакцината, една доза од 0.5 ml содржи:

- Дифтеричен токсид<sup>(1)</sup> .....  $\geq 30$  IU<sup>(2)(3)</sup>
- Тетанусен токсид<sup>(1)</sup> .....  $\geq 40$  IU<sup>(3)(4)</sup>
- Антигени на *Bordetella pertussis*:
  - Пертусис токсид<sup>(1)</sup> ..... 25 микрограми
  - Филаментозен хемаглутинин<sup>(1)</sup> ..... 25 микрограми
- Полиомиелитис вирус (инактивиран)
  - Тип 1 (Mahoney coj)<sup>(5)</sup> ..... 40 DU<sup>(6)(7)</sup>
  - Тип 2 (MEF-1 coj)<sup>(5)</sup> ..... 8 DU<sup>(6)(7)</sup>
  - Тип 3 (Saukett coj)<sup>(5)</sup> ..... 32 DU<sup>(6)(7)</sup>
- Полисахарид на *Haemophilus influenzae* тип b ..... 10 микрограми  
коњугиран со протеин на тетанус ..... 18-30 микрограми

<sup>(1)</sup> адсорбирана на алуминиум хидроксид, хидриран ..... 0.3 mg Al<sup>3+</sup>

<sup>(2)</sup> како средна вредност

<sup>(3)</sup> или еквивалентна активност одредена со имуногенетска евалуација

<sup>(4)</sup> како пониска граница на доверливост ( $p=0.95$ )

<sup>(5)</sup> произведени на VERO клетки

<sup>(6)</sup> DU: единица на антиген D

<sup>(7)</sup> или еквивалент на антигена количина, одредена со соодветен имунохемиски метод.

PENTAXIM може да содржи траги од glutaraldehyde, neomycin, streptomycin и polymyxin B (видете дел 4.3).

Ексципиенси со познат ефект:

Фенилаланин ..... 12.5 микрограми  
(видете дел 4.4)

За целосна листа на ексципиенси, видете во дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок и суспензија за суспензија за инјектирање.

PENTAXIM е составен од претходно наполнет шприц со заматена, белузлава стерилна суспензија и вијала со бел прашок.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Pentaxim (DTaP-IPV-Hib) е наменета за здружена превенција на дифтерија, тетанус, пертусис, полиомиелитис и инвазивни инфекции предизвикани од вирус на *Haemophilus influenzae* тип b (како на пр. менингитис, сепса, целулитис, артритис, епиглотитис итн.),

- за примарно вакцинирање на доенчиња на возраст од 2 месеци,



- како бустер вакцинација на возраст од 11 месеци или
- за примарна вакцинација на доенчиња на возраст од 2 месеци
- за бустер вакцинација, во текот на втората година од животот, една година по примарното вакцинирање.

Оваа вакцина не дава заштита од инфекции предизвикани од други типови на вирус на *Haemophilus influenzae* или не штити од менингитис предизвикан од други микроорганизми.

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

PENTAXIM мора да се администрира во согласност со официјалните препораки за вакцинација.

### Дозирање

#### Педијатриска популација

Примарна вакцинација: 2 инјекции кои се даваат во интервал од два месеци, една на возраст од 2 месеци и една на возраст од 4 месеци.

Бустер вакцинација: 1 инјекција на возраст од 11 месеци.

или

Примарна вакцинација: 3 инјекции кои се даваат во интервал од по 1 месец, т.е според официјалниот распоред за вакцинирање, на возраст од 2, 3 и 4 месеци.

Бустер вакцинација: 1 инјекција, која се аплицира 1 година по примарната вакцинација, обично на возраст од 16-18 месеци.

### Метод на администрација

Администрацијата е интрамускулно (IM).

Препорачани места за апликација се антеролатералната страна од бутината (средна третина) кај доенчиња и во делтоидниот мускул кај деца.

За инструкции за реконституција медицинскиот продукт, видете во дел 6.6.

По реконституирање, суспензијата е матна и белузлава.

## 4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност:
  - на било која од активните супстанции на Pentaxim
  - на било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1
  - на глутаралдехид, неомицин, стрептомицин или полимиксин В (кои се користат во процесот на производство и кои може да бидат присутни во траги),
  - на вакцина против пертусис (ацелуларна или целоклеточна).
- Појава на реакција опасна по животот на пациентот по претходна апликација на ваксината или други вакцини кои ги содржат истите супстанции.
- Во случај на треска или акутна болест вакцинирањето треба да се одложи.
- Развој на енцефалопатија.

- Енцефалопатија која се јавила во период од 7 дена по претходна апликација на било која вакцина која содржи антигени на пертусис (целоклеточна или ацелуларна вакцина против пертусис).

#### **4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот**

Имуногеното дејство на PENTAXIM може да е намалено кај пациенти кои се на имуносупресивна терапија или се со имунодефициенција. Кај овие пациенти се препорачува вакцинирањето да се одложи до завршување на терапијата или болеста. Кај пациентите со хронична имунодефициенција, како на пример HIV инфекција, се препорачува да се аплицира вакцината и покрај ризикот од лимитиран имунолошки одговор на организмот.

Доколку кај пациентот се јавил Guillain-Barré синдром или брахијален невритис, по апликација на вакцина која содржи тетанусен токсид во минатото, одлуката за апликација на било која вакцина која содржи тетанусен токсид треба да се донесе по внимателна проценка на потенцијалната корист во однос на можниот ризик од вакцината. Обично вакцинирањето е оправдано кај доенчиња со нецелосна примарна имунизација (на пример, аплицирани помалку од 3 дози од вакцината).

Не ја инјектирајте вакцината интраваскуларно: пред да инјектирате осигурајте се дека иглата нема навлезено во крвен сад.

Не ја инјектирајте вакцината интрадермално.

Како и со сите инјектибилни вакцини, PENTAXIM треба внимателно да се аплицира кај пациенти со тромбоцитопенија или со крвни нарушувања бидејќи кај овие пациенти може да дојде до крварење при интрамускулна апликација на вакцината.

Пред вакцинирањето треба да се земе детална анамнеза од пациентот (посебно да се обрне внимание на примените вакцини и пријавените несакани дејства при апликација на некоја вакцина во минатото) и да се направи клинички преглед.

Синкопа (несвестица) може да се појави по, или дури пред, каква било вакцинација како психоген одговор на инјектирањето со игла. Треба да постојат процедури за да се спречи повреда поради онесвестување и справување со синкопа.

Доколку постои поврзаност на вакцинирањето со појавата на некое од следните несакани дејства, одлуката за апликација на преостанатите дози од вакцината која содржи антигени на пертусис треба да се донесе по внимателна проценка:

- Температура  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , која се јавила во период од 48 часа по апликацијата и за која нема утврдено друга причина.
- Колапс или состојба слична на шок (хипотонична-хипореактибилна епизода) во првите 48 часа од вакцинирањето.
- Перзистентно, неутешно плачење кое трае  $\geq 3$  часа во првите 48 часа од апликацијата.
- Конвулзии со или без зголемена температура кои се јавуваат во првите 3 дена од вакцинирањето.

Историја на појава на фебрилни конвулзии кои не се асоцирани со претходно вакцинирање не претставува контраиндикација за вакцинирање.

Заради тоа, следењето на телесната температура во првите 48 часа од апликацијата на вакцината како и примената на терапија со антипиретик за време на овој период се од голема важност.



Пред да се донесе одлука за вакцинирање, треба да се побара совет од специјалист во врска со историјата на појава на афебрилни конвулзии кои не се асоцирани со претходно вакцинирање.

Во случај на едематозни реакции на долните екстремитети по инјекција на вакцина која содржи *Haemophilus influenzae* тип b, двете вакцини, вакцината против дифтерија-тетанус-пертусис-полиомиелитис и коњугираната вакцина против *Haemophilus influenzae* тип b треба да се аплицираат во две различни места на инјектирање и во два различни денови.

Како и во случај со сите инјектибилни вакцини, пациентот треба се надгледува и треба да има достапна соодветна медицинска помош, ако дојде до појава на ретка анафилактична реакција по администрацијата на вакцината.

PENTAXIM не дава заштита од инвазивни инфекции предизвикани од други серотипови различни од *Haemophilus influenzae* тип b и не штити од менингитис предизвикан од друго потекло.

При апликација на примарната имунизација кај предвременно родени (родени  $\leq$  28 гестациска недела), посебно се однесува на предвременно родени со историја на незрелост на респираторниот систем, треба да се земе во предвид потенцијалниот ризик од појава на апнеа и потребата од мониторинг на функцијата на респираторниот систем во првите 48 - 72 часа. Бидејќи оваа група на пациенти имаат голема корист од вакцината, вакцинирањето не треба да се откажува или одложува.

Интерферирање со лабораториски тестови: видете дел 4.5.

#### **PENTAXIM содржи фенилаланин, етанол и натриум**

PENTAXIM содржи 12.5 микрограми фенилаланин во доза од 0.5 mL. Фенилаланин може да е опасен за примена кај лица со фенилкетонурија (PKU), ретко генетско нарушување кое се карактеризира со акумулација на фенилаланин бидејќи организмот не може соодветно да го елиминира.

PENTAXIM содржи 2 mg алкохол (етанол) во доза од 0.5 mL. Малата количина на алкохол во составот на овој лек нема значително влијание.

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една доза и се смета за производ со незначителна количина на натриум односно 'sodium-free'.

#### **Следливост**

Со цел да се подобри следливоста на медицинските производи со биолошко потекло, треба јасно да се означат името и серискиот број на производот кој се аплицира.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Оваа вакцина може да се аплицира истовремено со M-M-RVAXPRO вакцината или со HBVAXPRO вакцината, со користење на две различни места на инјектирање.

#### **Интерферирање со лабораториски тестови**

Бидејќи Hib капсуларниот полисахариден антиген се екскретира преку урината, забележан е позитивен уринарен тест, 1 до 2 недели после вакцинацијата. За да се потврди присуство на Hib инфекција за време на овој период, потребно е да се направат други тестови.

#### **4.6 Бременост и доење**

Не е применливо.



Pentaxim е наменет само за педијатриска употреба.

#### **4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини**

Не е применливо.

Pentaxim е наменет само за педијатриска употреба.

#### **4.8 Несакани дејства**

Фреквенцијата на јавување на несаканите дејства е прикажана на следниот начин: многу чести ( $\geq 10\%$ ), чести ( $\geq 1\%$  до  $< 10\%$ ), невообичаени ( $\geq 0.1\%$  до  $< 1\%$ ), ретки ( $\geq 0.01\%$  до  $< 0.1\%$ ), многу ретки ( $< 0.01\%$ )

Непозната фреквенција на јавување: не може да се одреди од достапните податоци.

Врз основа на спонтаните пријавувања по употребата на Pentaxim, одредени несакани настани биле многу ретко пријавувани. Бидејќи овие настани биле пријавувани доброволно од страна на популација со неодредена големина, не е секогаш возможно со сигурност да се одреди нивната фреквенција или да се одреди причинско-последичната врска со изложувањето на вакцината. Затоа овие несакани настани се класифицираат под непозната фреквенција.

Во клинички студии со деца кои примиле Pentaxim како примарна вакцина, најчесто пријавени несакани реакции се локални реакции на местото на инјектирање, абнормално плачење, надразливост и зголемена температура.

Овие знаци и симптоми обично се јавуваат во првите 48 часа по вакцинацијата, и може да перзистираат од 48 - 72 часа. Се повлекуваат спонтано без потреба од специфична терапија.

Фреквенцијата на јавување на реакции на местото на инјектирање се зголемува при бустер вакцинацијата во споредба со фреквенцијата на јавување при примарната вакцинација.

#### **Нарушувања на имуниот систем**

Реакции со непозната фреквенција на јавување

- Нагли реакции на преосетливост како едем на лицето, ангиоедем, Quincke-ов едем, анафилактични реакции и шок.

#### **Нарушувања на метаболизмот и исхраната**

Многу чести реакции

- губиток на апетитот.

#### **Психијатриски нарушувања**

Многу чести реакции

- нервоза, иритабилност
- абнормално плачење

Чести реакции:

- Инсомниа, нарушување на спиењето.

Невообичаени реакции

- Пролонгирано неутешно плачење.

#### **Нарушување на нервниот систем**

Многу чести реакции



- сомнолентност.

Реакции со непозната фреквенција на јавување

- конвулзии со или без треска
- хипотонични-хипореактивни епизоди.

### **Нарушување на гастроинтестиналниот систем**

Многу чести реакции:

- повраќање.

Чести реакции:

- дијареа

### **Нарушувања на кожата и поткожното ткиво**

Реакции со непозната фреквенција на јавување:

- Раш, еритем, уртикарија.

### **Општи нарушувања и нарушувања на местото на инјектирање**

Многу чести реакции

- Еритем на местото на инјектирање.
- Зголемена телесна температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
- Едем на местото на инјектирање.
- Болка на местото на инјектирање.

Чести реакции

- Индурација на местото на инјектирање

Невообичаени реакции

- Зголемена телесна температура  $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- Црвенило на местото на инјектирање и едем  $\geq 5\text{ cm}$ .

Ретки реакции

- Зголемена телесна температура  $> 40^{\circ}\text{C}$ .

Можно е појава на едематозни реакции на еден или на двата долни екстремитети по вакцинирање со вакцина која содржи *Haemophilus influenzae* тип b. Овие реакции обично се јавуваат по примарната вакцинација, во првите часови од вакцинирањето и се повлекуваат без секвели во рок од 24 часа. Овие реакции може да бидат придружени со цијаноза, еритем, транзиторна пурпура и силно плачење.

Реакции со непозната фреквенција на јавување

- Големи реакции на местото на инјектирање ( $> 50\text{ mm}$ ), вклучувајќи и екстензивно отекување на екстремитетот кои може да се рашират од местото на инјектирање до еден или до двата соседни зглобови. Овие реакции се појавуваат во тек на 24-72 часа после вакцинирањето и може да се придружени со симптоми како што се еритем, топлина, осетливост или болка на местото на инјектирање. Тие се повлекуваат спонтано во тек на 3-5 денови. Се смета дека ризикот е зависен од бројот на претходни дози на ацелуларни вакцини кои содржат пертусис, со поголем ризик по 4-тата и 5-тата доза.



**Потенцијални несакани ефекти** (несакани ефекти кои не се пријавени директно при употреба на PENTAXIM, но се пријавени со други вакцини кои во својот состав имаат една или повеќе антигени конституенти на PENTAXIM):

- Guillain-Barré синдром и брахијален невритис по администрација на вакцина која содржи тетанус токсид.

#### **Дополнителна информација во врска со посебни популации**

Апнеа кај прематуруси (родени пред 28-ма гестациска недела) (видете дел 4.4)

#### **Пријавување на суспектните несакани реакции**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 Предозирање**

Не е документирано.

### **5 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1 Фармакодинамски својства**

**Фармакотерапевтска група: БАКТЕРИСКИ И ВИРУСНИ ВАКЦИНИ, КОМБИНИРАНИ, АТС код: J07CA06**

Токсините на дифтерија и тетанус се детоксицирани со користење на формалалдехид, а потоа се прочистени.

Ваксината против полиомиелитис е добиена со култивирање на вирусите на полиомиелитис тип 1, 2 и 3 на култура од VERO клетки, прочистени и инактивирани со формалалдехид.

Ацелуларните компоненти на пертусис (PT и FHA) се добиени со екстракција од култури на *Bordetella pertussis*, а потоа се прочистени. Токсинот на пертусис (PT) е детоксициран со glutаралдехид и соодветствува на пертусис токсидот (PTxd). FHA е нативен. Докажано е дека PTxd и FHA имаат најголемо значење за заштитата против инфекција со пертусис.

Капсуларниот полисахарид PRP (полирибозил рибитол фосфат) е добиен со екстракција од култура на *Haemophilus influenzae* тип b и потоа е коњугиран со протеин на тетанус (T) за да се добие коњугираната вакцина PRP-T.

Капсуларниот полисахарид PRP (полирибозил рибитол фосфат) индуцира создавање на анти-PRP серолошки одговор кај луѓе. Како и со останатите полисахаридни антигени, имуниот одговор на организмот не е зависен од тимусот, се одликува со мала имуногеност кај доенчиња и со отсуство на бустер ефект пред 15 месечна возраст. Ковалентната врска помеѓу капсуларниот полисахарид на *Haemophilus influenzae* тип b и протеинот носач (протеинот на тетанус) овозможува коњугираната вакцина да се однесува како тимо-зависен антиген и да индуцира специфичен анти-PRP серолошки одговор кај доенчиња, како и да одржи бустер ефект.

#### **Имун одговор по примарно вакцинирање:**

Студиите за имуногеност спроведени кај доенчиња укажуваат дека еден месец по апликација на третата доза од примарната вакцинација, сите субјекти (100%)



развиле ниво на серозаштитни антитела ( $>0.01$  IU/ml) кон антигените на дифтерија и тетанус.

За пертусис, еден месец по апликација на третата доза од примарната вакцинација, кај 93% од доенчињата регистриран е четворократен пораст на РТ антителата, а кај над 88% од доенчињата регистриран е четворократен пораст на FHA антителата.

Најмалку 99% од децата имале титар на серозаштитни антитела против вирусите на полиомиелитис тип 1, 2 и 3 ( $\geq 5$ , изразено преку реципроцитетот на разредување при серонеутрализација).

Еден месец по апликација на третата доза од примарната вакцинација, најмалку 97.2% од доенчињата, достигнаа титар на анти-PRP над  $0.15 \mu\text{g/ml}$ .

#### Имун одговор по бустер вакцинарање:

По апликација на првата бустер доза (на возраст од 16-18 месеци), сите деца развиле заштитни антитела против дифтерија ( $>0.1$  IU/ml), тетанус ( $>0.1$  IU/ml), вирусите на полиомиелитис ( $\geq 5$ , изразено преку реципроцитетот на разредување при серонеутрализација).

Степенот на сероконверзија против пертусис антителата (титар повисок четири пати од титарот пред вакцинација) е најмалку 98% за РТ (EIA) и 99% за FHA (EIA).

Кај сите деца бил достигнат титар на анти-PRP антитела од  $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ .

Во студија на следење на имунитетот против пертусис спроведена кај деца на возраст од 5-6 години било утврдено дека кај децата вакцинирани (при примарното и бустер вакцинарање) со ацелуларна комбинирана вакцина, титарот на анти-РТ и анти-FHA антитела е еднаков со соодветниот титар регистриран кај деца на иста возраст вакцинирани со целоќлеточна комбинирана вакцина против пертусис.

## **5.2 Фармакокинетски својства**

Не е применливо.

## **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

Претклиничките податоци не покажале посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за акутна токсичност, токсичност на повторувачка доза и студиите за локална толеранција.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Суспензија за инјектирање:

- Hanks' 199 медиум (без фенол црвено)
- Глацијална оцетна киселина и/или натриум хидроксид (за прилагодување на pH)
- Формалдехид
- Феноксietанол
- Етанол, анхидриран
- Вода за инјекции.

Hanks'199 медиумот е комплексна смеса од аминокиселини (вклучувајќи и фенилаланин), минерални соли, витамини и други компоненти (како што е глюкоза) дилуирани во вода за инјекции.

Прашок:

- Сахароза
- Трометамол



- Концентрирана хидрохлорна киселина за регулирање на pH

Во врска со адсорбентот, видете во дел 2.

## **6.2 Инкомпатибилност**

Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не смее да се дава истовремено со други медицински производи.

## **6.3 Рок на употреба**

3 години.

Оваа вакцина мора да се администрира веднаш по реконституција.

## **6.4 Начин на чување**

Да се чува во фрижидер (на температура од 2-8°C).

Да не се замрзнува.

За условите на чување на реконституираниот медицински производ, видете во дел 6.3.

## **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

- Прашок во вијала (стакло тип I), со хлоробутилски стопер + 0.5 ml суспензија во претходно наполнет шприц (стакло тип I), опремен со стопер (бромобутил или хлоробутил) и капаче, со две одвоени игли-кутија со 1.

## **6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи, односно отпадните материјали**

Кај шприцевите без прицврстени игли, иглата треба добро да се прицврсти на врвот од шприцот со ротирање за 90°.

Реконституирањето на растворот се врши со додавање на суспензијата која ја содржи комбинираната вакцина против дифтерија, тетанус, ацелуларен пертусис и полиомиелитис во вијалата со прашок од коњугирана вакцина против *Haemophilus* тип b. Вијалата треба да се протресе додека прашокот целосно се раствори.

Откако ќе се реконституира, нормално е суспензијата да е со беличесто-матен изглед.

Вакцината мора да се употреби веднаш по реконституирањето.

Неупотребениот медицински производ или отпаден материјал треба да се уништи во согласност со важечките локални законски прописи.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

АМИКУС ФАРМА дооел, бул. Партизански Одреди бр.62, лам.Ц, мез.3, влез 1, 1000, Скопје, Република Северна Македонија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Pentaxim (diphtheria, haemophilus influenzae B, pertussis, poliomyelitis, tetanus); прашок и суспензија за суспензија за инјектирање; 1 вијала со прашок + 1 наполнет инјекциски шприц x 0,5 ml + 2 игли/кутија – 11-10888/2 од 21.12.2021 год.

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Декември, 2022.

