

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПЕНТАКСИМ Прах и суспензия за инжекционна суспензия PENTAXIM powder and suspension for suspension for injection

Адсорбирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна), полиомиелит (инактивирана) и *Haemophilus influenzae* тип b (конюгатна)
Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20050449
Разрешение №	63396 30-08-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След разтваряне, една доза (0,5 ml) съдържа:

Дифтериен токсид ¹	не по-малко от 20 IU ^{2,3} (30 Lf)
Тетаничен токсид ¹	не по-малко от 40 IU ^{3,4} (10 Lf)
Антигени на <i>Bordetella pertussis</i> :	
Пертусис токсид ¹	25 микрограма
Филаментозен хемаглутинин ¹	25 микрограма
Полиомиелитен вирус (инактивиран) ⁵	
Тип 1 (щам Mahoney)	29 D-антигенни единици ⁶
Тип 2 (щам MEF-1)	7 D-антигенни единици ⁶
Тип 3 (щам Saukett)	26 D-антигенни единици ⁶
Полизахарид на <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	10 микрограма
конюгиран с тетаничен протеин	

¹ адсорбиран на алуминиев хидроксид, хидратиран (0,3 mg Al³⁺)

² като долна граница на доверителния интервал (p= 0,95) и не по-малко от 30 IU като средна стойност

³ или еквивалентна активност, определена чрез оценка на имуногенността

⁴ като долна граница на доверителния интервал (p= 0,95)

⁵ култивиран върху VERO клетки

⁶ количествата на тези антигени са абсолютно същите като тези, изразени преди това като 40-8-32 D-антигенни единици, съответно за вируси тип 1, 2 и 3, когато са измерени чрез друг подходящ имунохимичен метод

Възможно е ПЕНТАКСИМ да съдържа следи от глутаралдехид, неомицин, стрептомицин и полимиксин В (вж. точка 4.4).

Помощно вещество с известно действие

Фенилаланин12,5 микрограма
(вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и суспензия за инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
ПЕНТАКСИМ се състои от предварително напълнена спринцовка със стерилна белезникава суспензия и флакон с бял прах.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ваксината е показана за комбинирано предпазване от дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и от инвазивни инфекции, причинявани от *Haemophilus influenzae* тип b (като менингит, септицемия, целулит, артрит, епиглотит и др.).

- за първична ваксинация на деца навършили 2 месеца,
- за реимунизация, една година след първичната имунизация през втората година от живота.

Тази ваксина не предпазва от инфекции, причинявани от други типове *Haemophilus influenzae*, нито от менингит, причиняван от други микроорганизми.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първична ваксинация: 3 инжекции, приложени с едномесечни интервали помежду им, т.е. съгласно официалния календар, на възраст 2, 3 и 4 месеца.

Реимунизация: 1 инжекция, приложена една година след първичната имунизация, т.е. обикновено между 16- и 18-месечна възраст.

Начин на приложение

Да се приложи интрамускулно (i.m.).

Препоръчаното място на инжектиране е антеро-латералната част на бедрото (в средната му третина), при кърмачета и в делтоидната област при деца.

За инструкциите за разтваряне, вижте точка 6.6.

След разтваряне се получава мътна белезникава суспензия.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност:
 - към някое от активните вещества в ПЕНТАКСИМ;
 - към някое от помощните вещества;
 - към glutаралдехид, неомидин, стрептомицин или към полимиксин В (вещества, които се използват при производството на ваксината и които могат да бъдат представени като следи в нея).
- Към ваксина срещу коклюш (цялоклетъчна или безклетъчна).
- Тежка реакция при предходно приложение на ваксината или на ваксина, съдържаща същите вещества.
- Ваксинацията трябва да се отложи в случай на повишена температура или остро заболяване.
- Прогресираща енцефалопатия.
- Енцефалопатия в първите 7 дни след прилагане на предишна доза от ваксина, съдържаща коклюшни антигени (цялоклетъчни или безклетъчни коклюшни ваксини).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имунният отговор към ПЕНТАКСИМ може да бъде намален от имunosупресивно лечение или от имуноен дефицит. В такива случаи, преди ваксинация се препоръчва да се изчака края на лечението или болестта. Въпреки това, на лица с хроничен имунодефицит, като HIV инфекция, се препоръчва ваксинация, дори и изработения имуноен отговор да е ограничен.

Ако при лица, при които след предходно приложение на ваксина, съдържаща тетаничен токсин, са възникнали синдром на Guillain-Barre или брахиален неврит, ваксинацията с ваксина, съдържаща тетаничен токсин, трябва да бъде основано на внимателна преценка на потенциалните ползи и рискове от ваксинацията. Ваксинацията обикновено е



оправдана при деца, чиято първична имунизационна схема е незавършена (т.е. по-малко от три приложени дози).

Да не се прилага в кръвоносен съд: убедете се, че иглата не засяга кръвоносен съд. Да не се инжектира интрадермално.

Както при всички инжекционни ваксини, ПЕНТАКСИМ трябва да се прилага внимателно при лица с тромбоцитопения или с нарушения в кръвосъсирването, тъй като при такива лица може да се наблюдава кървене след интрамускулно приложение.

Ваксинацията трябва да се предхожда от внимателен преглед на анамнезата (особено по отношение на предишни ваксинации и появата на нежелани реакции) и клиничен преглед.

Ако е известно, че някоя от следните реакции е възникнала по време на приложение на ваксина, решението за по-нататъшно приложение на съдържащи коклюш ваксини трябва внимателно да се прецени:

- Температура $\geq 40^{\circ}\text{C}$ в рамките на 48 часа без установена друга причина за това.
- Колапс или подобно на шок състояние с хипотоничен-хипореактивен епизод в рамките на 48 часа от ваксинацията.
- Непрекъснат, неповлияващ се плач, продължаващ ≥ 3 часа, в рамките на 48 часа след ваксинацията.
- Гърчове с или без температура в рамките на 3 дни след ваксинацията.

Анамнеза за фебрилни гърчове, които не са свързани с предишна ваксинация, не е противопоказание за приложение на ваксината.

В такива случаи е особено важно да се следи телесната температура 48 часа след ваксинацията и да се приемат редовно антипиретици по време на тези 48 часа.

При анамнеза за нефебрилни гърчове, които не са свързани с предишна ваксинация, трябва да се потърси съвет от медицински специалист преди да се вземе решение за ваксинация.

В случай на едематозни реакции на долните крайници, появяващи се след инжектиране на ваксина, съдържаща *Haemophilus influenzae* тип b, двете ваксини, ваксината срещу дифтерия-тетанус- коклюш- полиомиелит и конюгатната ваксина срещу *Haemophilus influenzae* тип b, трябва да се инжектират на различни инжекционни места и в два различни дни.

Както при всички инжекционни ваксини, трябва да има готовност за подходяща медицинска намеса и лечение за редките случаи на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Синкоп може да възникне след или дори преди всяка ваксинация като психогенен отговор на инжектирането с игла. Трябва да има процедури за предотвратяване на падане и нараняване и за справяне със синкопа.

ПЕНТАКСИМ не предпазва от инвазивни заболявания причинени от други серотипове *Haemophilus influenzae* тип b, нито от менингити с друг произход.

Потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането за 48 - 72 часа трябва да се има предвид, когато се прилага първична имунизация на преждевременно родени кърмачета (родени ≤ 28 гестационна седмица) и особено на тези с предишна анамнеза за незрялост на дихателната система. Тъй като ползата от ваксиниране при тази група деца е висока, ваксинацията не трябва да бъде прекратявана или отлагана.

Влияние върху лабораторните резултати: вижте точка 4.5.

ПЕНТАКСИМ съдържа фенилаланин, етанол и натрий

ПЕНТАКСИМ съдържа 12,5 микрограма фенилаланин във всяка доза от 0,5 ml. Фенилаланинът може да е вреден за хора с фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като не може да се отстранява нормално от тялото.

ПЕНТАКСИМ съдържа 2 mg алкохол (етанол) във всяка доза от 0,5 ml. Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има забележими ефекти.

ПЕНТАКСИМ съдържа по-малко от 1 mmol натрий на доза, което на практика означава, че не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, местен и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тази ваксина може да се прилага по едно и също време, но на две различни места с ваксините М-М-RVAXPRO или HBVAXPRO.

Освен в случаите на имunosupресивна терапия, не са докладвани клинично значими взаимодействия с други видове лечение или биологични продукти.

Влияние върху лабораторните резултати

Антигенът PRP (полирибозил рибитол фосфат) може да бъде открит в урината до две седмици след прилагането на ПЕНТАКСИМ, защото съдържа конюгирана *Haemophilus influenzae* тип b ваксина. Поради това, в случай на съмнение за инфекция с *Haemophilus influenzae* тип b, откриването на антиген в урината не може да се използва за диагностика до 2 седмици след ваксинация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Неприложимо. ПЕНТАКСИМ е предназначена за приложение само при деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо. ПЕНТАКСИМ е предназначена за приложение единствено при деца.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а- Резюме на профила на безопасност

При клинични проучвания при деца, на които е приложен ПЕНТАКСИМ като първична серия, най-често съобщаваните реакции са били локални реакции, на мястото на инжектиране, необичаен плач, раздразнителност и температура. Тези признаци и симптоми обикновено възникват в рамките на 48 часа след ваксинацията и могат да продължат за 48 - 72 часа. Те преминават спонтанно не изисквайки специфично лечение.

След прилагане първичната серия, честотата на реакциите на инжекционното място имат тенденция да се увеличават с прилагане на бустер дозата.

б- Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изредени според тяхната честота, използвайки следната конвенция:

Много чести: $\geq 10\%$

Чести: $\geq 1\%$ и $< 10\%$

Нечести: $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$

Редки: $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$

Много редки: $< 0,01\%$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка. На базата на спонтанни съобщения, тези нежелани реакции са съобщавани много рядко след търговска употреба на ПЕНТАКСИМ. Съобщенията са правени доброволно от популация с неустановен размер, като не винаги е възможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота или да се установи връзка с приложената ваксина. Поради това, тези нежелани реакции са категоризирани в категория с честота „неизвестна“.

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични изпитвания и постмаркетингови наблюдения

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Незабавна реакция на свръхчувствителност като оток на лицето, ангиоедем, анафилактични реакции
Нарушения на	Много чести	Загуба на апетит

метаболизма и храненето		
Психични нарушения	Много чести	Нервност, раздразнителност, Необичаен плач
	Чести	Безсъние, разстройства на съня
	Нечести	Продължителен неповлияващ се плач
Нарушения на нервната система	Много чести	Сомнолентност (сънливост)
	С неизвестна честота	Гърчове с или без температура, Хипотонична реакция или хипотонични-хипореактивни епизоди (ХХЕ)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане
	Чести	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	обрив, еритем, уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Зачервяване на мястото на инжектиране Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Подуване на мястото на инжектиране Болка на мястото на инжектиране
	Чести	Уплътнение на мястото на инжектиране
	Нечести	Температура $\geq 39^{\circ}\text{C}$ Зачервяване и подуване ≥ 5 см на мястото на инжектиране
	Редки	Температура $> 40^{\circ}\text{C}$ (висока температура), Едематозни реакции*
	С неизвестна честота	Обширни реакции на мястото на инжектиране*

*Вижте точка "в"

в- Описание на избрани нежелани реакции

- Едематозни реакции, засягащи единия или двата долни крайника могат да настъпят след ваксинация с ваксина, съдържаща *Haemophilus influenzae* тип b. Тези реакции се появяват главно след първичните инжекции и се наблюдават в рамките на първите няколко часа след ваксинацията. Придружаващите симптоми могат да включват цианоза, зачервяване, преходна пурпура и силен плач. Всички реакции отзвучават спонтанно без усложнения в рамките на 24 часа.
- Обширни реакции на мястото на инжектиране (> 50 mm), включващи обширно подуване на крайника от мястото на инжектиране до едната или двете стави са съобщавани при деца. Тези реакции започват в рамките на 24 – 72 часа след ваксинацията и могат да са придружени със симптоми като еритем, загаряване, чувствителност или болка на мястото на инжектиране. Те преминават спонтанно в рамките на 3 - 5 дни. Рискът изглежда зависим от броя на предходно приложените дози на ваксини, съдържащи безклетъчен коклюш, с по-висок риск след приложение на 4-та и 5-та доза.

г- **Възможни нежелани реакции** (т.е. не са били съобщавани точно с ПЕНТАКСИМ, но с други ваксини, съдържащи един или няколко антигена, съдържащи се в ПЕНТАКСИМ).

Нарушения на нервната система

- Синдром на Guillain-Barre и брахиален неврит след приложение на ваксина съдържаща тетаничен токсин.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Апнея при преждевременно родени кърмачета (родени ≤ 28 гестационна седмица (точка 4.4)).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не са били докладвани случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

ВАКСИНА СРЕЩУ ДИФТЕРИЯ, ТЕТАНУС, КОКЛЮШ И ПОЛИОМИЕЛИТ И ИНФЕКЦИИ, ПРИЧИНЯВАНИ ОТ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИП b.

(J: Анти-инфекциозни)

Фармакотерапевтична група: бактериални и вирусни ваксини, комбинирани,

АТС код: J07CA06

Дифтерийният и тетаничният токсин са детоксикирани с използване на формалдехид и след това са пречистени.

Полиомиелитната ваксина е получена чрез размножаване на полиомиелитни вируси тип 1, 2 и 3 в клетки Vero, пречистване и инактивиране с използване на формалдехид.

Безклетъчните коклюшни съставки (пертусис токсин - РТ и филаментозен хемаглютинин - FHA) са екстрахирани от култури на *Bordetella pertussis* и са пречистени. Пертусис токсинът (РТ) е детоксикиран с glutaraldehyde и така е превърнат в пертусис токсин (РТхд). FHA е нативен. Установено е, че РТхд и FHA са два компонента от голямо значение за защитата срещу коклюш.

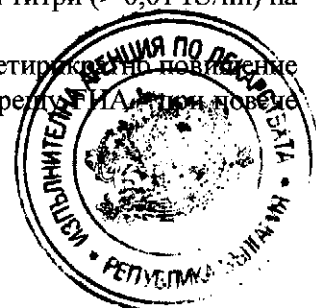
Капсулният полизахарид (полирибозилрибитолфосфат: PRP) е екстрахиран от култура на *Haemophilus influenzae* тип b и е конюгиран с тетаничен протеин (Т) за получаване на конюгатна ваксина PRP-T.

Капсулният полизахарид PRP (полирибозил рибитол фосфат: PRP) предизвиква имунен отговор с образуване на антитела срещу PRP, когато ваксината се прилага при хора. Както при всички полизахаридни антигени обаче, този имунен отговор е тимус-независим и се отличава със слаба имуногенност при бебета и прохождащи и с липса на бустер ефект преди 15 месечна възраст. Ковалентното свързване на капсулния полизахарид на *Haemophilus influenzae* тип b с белтъчен носител, тетаничен протеин, му придава свойства на тимус-зависим антиген, който предизвиква при малки деца специфичен имунен отговор с образуване на антитела срещу PRP и имунологична памет.

Имунен отговор след първична ваксинация:

Проучвания за имуногенност при малки деца показват, че един месец след третата доза на първичната имунизация всички деца (100%), са достигнали протективни титри (> 0,01 IU/ml) на антителата срещу дифтерийния и срещу тетаничния антиген.

За коклюша, един месец след третата доза на първичната имунизация, четирикратно повишение на титъра на антителата срещу РТ е постигнато при 93% от децата, а средно титърът е повишен от 88% от децата.



Най-малко 99% от децата имат протективни титри на антителата срещу полиомиелитни вируси тип 1, 2 и 3 (≥ 5 изразени като реципрочната стойност на разреждането при серонейтрализация).

Най-малко 97,2% от децата са достигнали титри на антителата срещу PRP над 0,15 $\mu\text{g/ml}$ един месец след третата доза на първичната имунизация.

Имунен отговор след реимунизация (бустер инжекция)

След реимунизация с една доза (на 16 - 18 месечна възраст) всички деца са достигнали защитни титри на антителата срещу дифтерия ($> 0,1 \text{ IU/ml}$), тетанус ($> 0,1 \text{ IU/ml}$), полиомиелитни вируси (≥ 5 , изразени като реципрочната стойност на разреждането при серонейтрализация).

Нивата на сероконверсия за антителата срещу коклюш (титри четирикратно по-високи от титрите преди ваксинацията) са били поне 98% за PT (EIA) и 99% за FHA (EIA).

Титър на антителата срещу PRP $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ е достигнат при всички прохождащи деца.

Последващо изследване за проследяване на коклюшната имуногенност при деца на 5-6 годишна възраст е показало, че титрите на антителата срещу PT и FHA при деца, имунизирани и реимунизирани с безклетъчни комбинирани ваксини са поне еквивалентни на тези, наблюдавани при деца, имунизирани на същата възраст с цялоклетъчни комбинирани ваксини срещу коклюш.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неприложимо.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За адсорбента вижте точка 2.

Инжекционна суспензия:

- среда 199 Hanks без фенолово червено (комплексна смес от аминокиселини (включително фенилаланин) неорганични соли, витамини и други компоненти (като глюкоза))
- ледена оцетна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH)
- формалдеhid
- феноксиетанол
- етанол, безводен
- вода за инъекции

Прах

- захароза
- трометамол
- концентрирана хлороводородна киселина (за корекция на pH)

За адсорбента: вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.



Ваксината трябва да се приложи незабавно след разтварянето.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка (хлорбутил) + 0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) със запушалка на буталото (бромобутил или хлорбутил). Опаковки по 1 или 10 бр.

Прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка (хлорбутил) + 0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) със запушалка на буталото (бромобутил или хлорбутил), капачка, без игла – опаковки по 1 или 10 бр.

Прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка (хлорбутил) + 0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) със запушалка на буталото (бромобутил или хлорбутил), капачка с две отделни игли – опаковки по 1 или 10 бр.

Лиофилизирано вещество:

Еднодозов флакон (стъкло) със запушалка (хлоробутилов еластомер) и отделяща се капачка (алуминий/полипропилен).

Инжекционна суспензия

Предварително напълнена спринцовка за единична доза (стъкло) с бутало (бромобутил или хлорбутил), прикрепена игла и предпазител на иглата (еластомер).

Предварително напълнена спринцовка за единична доза (стъкло) с бутало (бромобутил или хлорбутил) и капачка на върха (еластомер), без игла.

Предварително напълнена спринцовка за единична доза (стъкло) с бутало (бромобутил или хлоробутил) и капачка на върха (еластомер), с 1 отделна игла (за всяка спринцовка).

Предварително напълнена спринцовка за единична доза (стъкло) с бутало (бромобутил или хлоробутил) и капачка на върха (еластомер), с 2 отделни игли (за всяка спринцовка).

Опаковки по 1 или 10.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

За спринцовките без прикрепена игла, отделната игла трябва да се постави плътно към спринцовката, завъртайки я до една четвърт.

Разтварянето се получава чрез инжектиране на суспензията с комбинираната ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш и полиомиелит във флакона с прах от конюгатна ваксина срещу *Haemophilus influenzae* тип b. Разклатете до пълното разтваряне на праха. Получената по този начин ваксина представлява мътна белезникава суспензия.

Ваксината трябва да се инжектира незабавно след разтварянето.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur



14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050449

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.08.2005

Дата на последно подновяване: 15.06.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

25 юли 2023

