

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pentavac

Kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- (soluton komponentti), polio- (inaktivoitu) ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokote (adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 0,5 ml annos valmista rokotetta sisältää:

Puhdistettu difteriatoksoidi ¹ .	vähintään 30 IU ^{2 3}
Puhdistettu tetanustoksoidi ¹ .	vähintään 40 IU ^{3 4}
Puhdistettu pertussistoksoidi (PTxd) ¹	25 mikrog
Puhdistettu filamenttihemagglutiniini (FHA) ¹	25 mikrog
Inaktivoitu tyyppin 1 poliovirus ⁵	D-antigeeni ⁶ : 40 yksikköä
Inaktivoitu tyyppin 2 poliovirus ⁵	D-antigeeni ⁶ : 8 yksikköä
Inaktivoitu tyyppin 3 poliovirus ⁵	D-antigeeni ⁶ : 32 yksikköä
<i>Haemophilus influenzae</i> tyyppi b:n polysakkaridi konjugoituna tetanusproteiiniin	10 µg

¹ Adsorboitu alumiinihydroksidiin, hydratoituun (0,3 mg Al³⁺)

² Keskiarvo

³ Tai vastaava immunogeenisyyden arvioinnilla määritetty aktiivisuus

⁴ Alempi luottamusraja (p=0,95)

⁵ Tuotettu Vero-soluissa

⁶ Tai vastaava sopivalla immunokemiallisella menetelmällä määritetty antigeenipitoisuus

Pentavac -injektioneste saatetaan käyttökuntoon yhdistämällä *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokotetta sisältävä kuiva-aine (injektiopullo) suspensioon, joka sisältää yhdistetyn adsorboidun kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- ja inaktivoitun poliorokotteen (esitäytetty ruisku).

Rokote saattaa sisältää jäämiä seuraavista aineista: glutaraldehydi, neomysiini, streptomysiini ja polymyksiini B (ks. kohta 4.4).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Fenyylialaniini.....12,5 mikrogrammaa

(Ks. kohta 4.4)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja suspensio, suspensiota varten.

Pentavac koostuu steriilistä, vaaleasta, sameasta suspensiosta ja valkoisesta, homogeenisestä kuiva-aineesta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivinen immunisaatio kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää, poliota ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n aiheuttamia invasiivisia infektioita vastaan (aivokalvontulehdus, verenmyrkytys, sidekudoksen tulehdus (selluliitti), niveltulehdus, kurkunkannentulehdus ym.)

- pikkulasten perusrokotus
- sellaisten lasten tehosterokotus, jotka on aiemmin rokotettu Pentavac- rokotteella tai kurkkumätä-jäykkäkouristus-hinkuyskä (soluja sisältävä tai soluttomia komponentteja sisältävä)- poliorokotteella joko erikseen tai yhdistettynä kylmäkuivattuun *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokotteeseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Perusrokotus:

Perusrokotukseen kuuluu 3 rokoteannosta, jotka annetaan 1-2 kuukauden välein alkaen 2-3 kuukauden iästä. Vaihtoehtoisesti perusrokotukseen kuuluu 2 rokoteannosta, jotka annetaan 2 kuukauden välein alkaen 3 kuukauden iästä, jolloin kolmas annos annetaan, kun lapsi on 12 kuukauden ikäinen.

Tehosterokotus:

Neljäs rokoteannos annetaan toisen elinvuoden aikana lapsille, joille on aiemmin annettu Pentavac- perusrokotus 3 rokoteannoksen sarjana 2-6 kuukauden ikäisenä tai he ovat saaneet vastaavan kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä (soluttomia komponentteja tai soluja sisältävä)-, poliorokotussarjan joko erikseen tai sekoitettuna kylmäkuivattuun *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokotteeseen.

Lisää tutkimuksia (esim. epidemiologiset ja kliiniset seurantatutkimukset) tarvitaan, jotta voitaisiin selvittää soluttoman hinkuyskärokotteen tehostamistarve.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 136 lasta, todettiin, että Pentavac voidaan antaa samanaikaisesti tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokotteen (MMR II) kanssa, kun ne annetaan eri injektiokohtiin.

Antotapa

Pentavac-rokote annetaan lihakseen. Suositeltava injektio kohta pikkulapsilla on reiden anterolateraalinen osa ja vanhemmilla lapsilla hartialihäs.

Rokotetta ei saa antaa ihon sisään eikä laskimoon; varmista, ettei neula lävistä verisuonta.

Pentavac-rokote annetaan välittömästi sen jälkeen, kun se on saatettu käyttökuntoon yhdistämällä kylmäkuivattu kuiva-aine ja suspensio.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu systeeminen yliherkkyysoireyhtiö jollekin Pentavac-rokotteiden komponentille (listattu kohdassa 6.1) samoja aineosia sisältävälle rokotteelle tai hinkuyskärokotteille (soluttomia komponentteja tai kokonaisia soluja sisältäville hinkuyskärokotteille).

Kuten muitakin rokotteita käytettäessä, Pentavac-rokotteellakin rokottamista tulee siirtää, jos rokotettavalla on

- kuume tai akuutti vakava sairaus.
- etenevä enkefalopatia.
- seitsemän päivän kuluessa ilmaantunut enkefalopatia minkä tahansa aikaisemman hinkuyskäntigeenejä sisältäneen rokotuksen jälkeen (kokonaisia soluja sisältäneet tai soluttomat hinkuyskärokotteet).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

- Koska jokainen rokoteannos voi sisältää mittaamattoman pieniä määriä glutaraldehydiä, neomysiiniä, streptomysiiniä ja polymyksiini B:tä, on oltava varovainen, kun rokotetaan henkilöitä, jotka ovat yliherkkiä edellä mainituille aineille.
- Immunosuppressiivinen hoito tai immuunivajavuus voi heikentää rokotteen immunogeenisuutta. On suositeltavaa siirtää rokotusta, kunnes tällainen hoito tai sairaus on ohi. Kroonista immuunivajavuutta, kuten HIV-infektio, sairastavien potilaiden rokotusta kuitenkin suositellaan, vaikka vasta-ainemuodostus saattaa olla rajallista.
- Jos rokotettava on aikaisemmin annetun tetanustoksoidia sisältäneen rokotteen jälkeen saanut Guillain-Barrén oireyhtymän tai brakiaalisen neuritiin, on harkittava tarkoin tetanustoksoidia sisältävän rokotteen antamiseen liittyvät mahdolliset edut ja riskit, kuten se, onko peruserokotusohjelma saatu päätökseen. Rokotus on yleensä aiheellinen pikkulapsille, joiden peruserokotusohjelma on kesken (ts. on annettu vähemmän kuin kolme annosta).
- Hengityskatkoksen mahdollinen riski ja respiratorisen monitoroinnin tarve 48–72 h ajan on otettava huomioon, kun peruserokotesarjaa annetaan hyvin pienille keskosille (syntyneet raskausviikolla 28 tai aiemmin) ja etenkin niille keskosille, joilla hengityselimistö ei ole vielä riittävän kehittynyt. Koska näillä lapsilla rokotuksen hyödyt ovat suuret, rokotusta ei tule jättää antamatta tai siirtää.

Pentavac ei suojaa muiden *Haemophilus influenzae* -bakteerien aiheuttamia infektioita tai muista syistä johtuvaa aivokalvontulehdusta vastaan.

Käyttöön liittyvät varotoimet

- Älä anna injektiota suoneen: varmista, ettei neula ei lävistä verisuonta.
- Kaikkien muiden injektiona annettavien rokotteiden tavoin, on tämänkin rokotteen antamisessa noudatettava varovaisuutta henkilöille, joilla on trombosytopeniaa tai verenvuotohäiriöitä, koska lihakseen annettava injektio saattaa aiheuttaa näille potilaille verenvuotoa.
- Ennen Pentavac-annoksen antamista rokotettavan henkilön vanhemmalta tai huoltajalta on kysyttävä rokotettavan ja hänen perheensä taustatiedot sekä tiedot viimeaikaisesta terveydentilasta, mukaan lukien saadut rokotukset, tämänhetkinen terveydentila ja kaikki aikaisempien rokotusten jälkeiset mahdolliset haittavaikutukset.
- Pyörtymistä voi ilmetä minkä tahansa rokotteen antamisen jälkeen tai jopa ennen rokotteen antamista. Kyseessä on psyykkisperäinen reaktio neulanpistoon. Kaatumisten ja vammojen ehkäisyyn sekä pyörtymisreaktioiden hoitoon on varauduttava.

- Hinkuyskää sisältävän rokotteen lisäannosten antamista tulee harkita erittäin huolellisesti, jos jonkin seuraavista tapahtumista tiedetään liittyneen ajallisesti hinkuyskää sisältäneen rokotteen antamiseen:
 - $\geq 40,0$ °C kuume, jolle ei tiedetä muuta syytä, 48 tunnin sisällä rokotuksesta.
 - tajunnanmenetyks tai sokin kaltainen tila (hypotonis-hyporesponsiivinen kohta) 48 tunnin sisällä rokotuksesta.
 - vähintään kolme tuntia kestävä jatkuva, lohduton itku 48 tunnin sisällä rokotuksesta.
 - kouristukset, joihin liittyy tai ei liity kuumetta, kolmen päivän sisällä rokotuksesta.
- Ennen minkään biologisen lääkevalmisteen antoa, pistämisestä vastaavan henkilön tulee käydä läpi kaikki tunnetut varotoimenpiteet allergisten tai muiden mahdollisten reaktioiden ehkäisemiseksi. Kuten aina injektioitavia rokotteita käytettäessä, sopiva lääkehoito ja seuranta pitää olla helposti saatavilla rokotusta seuraavan harvinaisen anafylaktisen tapahtuman varalta.

Pentavac sisältää fenyylialaniinia, etanolia ja natriumia

Pentavac sisältää 12,5 mikrogrammaa fenyylialaniinia per 0,5 ml:n annos. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketoniauria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Pentavac sisältää 2 mg alkoholia (etanoli) per 0,5 ml:n annos. Tämän valmisteen pienellä alkoholimäärällä ei ole havaittavissa olevia vaikutuksia.

Pentavac sisältää alle 1 mmol natriumia per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lukuun ottamatta immuunivastetta heikentävää hoitoa, mitään merkittäviä kliinisiä interaktioita muiden hoitojen tai biologisten valmisteiden kanssa ei ole todettu (ks. kohta 4.4). MMR II-rokotteen samanaikaisesta käytöstä on tehty erityinen yhteisvaikutustutkimus.

Antigeenin erittymistä virtsaan Pentavac-rokotuksen jälkeen on todettu joissain tapauksissa, ja siksi antigeenin toteamisella ei välttämättä ole diagnostista merkitystä epäiltäessä *Haemophilus influenzae* b -tartuntaa kahden viikon kuluessa rokottamisesta.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Ei oleellinen. Rokote on tarkoitettu vain lapsille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

- Hyvin yleinen (≥ 10)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$)

- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Seuraavia, spontaaniin raportointiin perustuvia hättävää vaikutuksia on raportoitu hyvin harvoin Pentavac-rokotteiden markkinoille tulon jälkeen. Koska tapahtumia raportoidaan vapaaehtoisesti koskien populaatiota, jonka koko ei ole tiedossa, ei ole aina mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintymistiheyttä tai todeta kausaaliteettia rokotteelle altistumiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa pikkulapset saivat Pentavac-rokotteiden perusrakotteen, yleisimmin raportoituja reaktioita olivat pistoskohdan paikalliset reaktiot, epänormaali itkuisuus, ärtyneisyys ja kuume.

Nämä oireet ja löydökset ilmaantuivat yleensä 48 tunnin kuluessa rokottamisesta. Ne hävisivät itsestään, eivätkä vaatineet erityisiä hoitotoimenpiteitä.

Injektiokohdan reaktioiden esiintymistiheys yleensä lisääntyy perusrakotussarjan jälkeen annettavan tehosteannoksen myötä.

Immuunijärjestelmä

- *Tuntematon:*
 - Anafylaktiset reaktiot kuten kasvojen turvotus, Quincken edeema tai sokki.

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

- *Hyvin yleinen:*
 - Ruokahaluttomuus (anoreksia)

Psyykkiset häiriöt

- *Hyvin yleinen:*
 - Hermostuneisuus (ärtyneisyys)
 - Epänormaali itku
- *Yleinen:*
 - Unettomuus (unihäiriöt)
- *Melko harvinainen:*
 - Pitkittänyt lohduton itku

Hermosto

- *Hyvin yleinen:*
 - Uneliaisuus
- *Tuntematon:*
 - Kouristukset, joihin liittyy tai ei liity kuumetta
 - Hypotoniset reaktiot tai hypotonis-hyporesponsiiviset episodit (HHE)

Ruoansulatuselimistö

- *Hyvin yleinen:*
 - Oksentelu
- *Yleinen:*
 - Ripuli

Iho ja ihonalainen kudos

- *Tuntematon:*
 - Ihottuma
 - Nokkosihottuma

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

- *Hyvin yleinen:*
 - Injektiokohdan punoitus
 - Kuume ≥ 38 °C
 - Injektiokohdan turvotus
 - Injektiokohdan kipu
- *Yleinen:*
 - Kovettuma injektiokohdassa
- *Melko harvinainen:*
 - Kuume ≥ 39 °C
 - Injektiokohdan punoitus ja turvotus ≥ 5 cm
- *Harvinainen:*
 - Kuume ≥ 40 °C (korkea)
 - Toisessa tai molemmissa alaraajoissa saattaa esiintyä rokotuksen jälkeen turvotusta, jos rokote sisältää *Haemophilus influenzae* tyyppi b -komponentin. Tällainen mahdollinen reaktio ilmenee pääasiassa perusrokotusten jälkeen, ja se havaitaan ensimmäisten rokotuksen jälkeisten tuntien aikana. Mahdollisia oireita ovat sinerrys, punoitus, ohimenevä purppura ja voimakas itku. Kaikki haittavaikutukset häviävät itsestään ilman jälkiseurauksia 24 tunnin kuluessa.
- *Tuntematon:*
 - Lapsilla on raportoitu laajoja (> 50 mm) injektiokohdan reaktioita, kuten raajan laaja-alaista turvotusta, joka ulottuu pistoskohdasta yhden tai molempien nivelten yli. Nämä reaktiot alkavat 24-72 tunnin kuluessa rokotuksesta, ja niihin saattaa liittyä punoitusta, lämpöä, arkuutta tai kipua injektiokohdassa. Oireet lievittyvät itsestään 3-5 päivän kuluessa. Riski näyttää riippuvan aikaisempien solutonta pertussista sisältävien rokoteannosten määrästä (riski kasvaa neljännessä ja viidennestä annoksesta alkaen).

Tetanustoksoidia sisältäneen rokotteen saamisen jälkeen on hyvin harvinaisina tapauksina raportoitu brakiaalista neurittiä ja Guillain-Barrén oireyhtymää.

Lisätietoa erityisryhmistä

Hengityskatkos hyvin ennenaikaisilla keskosilla (28. raskausviikolla tai sitä aikaisemmin syntyneillä) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bakteeri- ja virusrokotteet yhdistelmävalmisteina (kurkkumätä-, *Haemophilus influenzae* tyyppi b-, hinkuyskä-, polio-, jäykkäkouristus)
ATC-koodi: J07C A06.

Kun *Haemophilus influenzae* -bakteerin PRP-antigeenia annetaan yksinään, se aiheuttaa heikon serologisen vasteen pikkulapsilla. PRP:n kovalenttinen sidos tetanusproteiinin kanssa tekee siitä T-soluriippuvaisen antigeenin, mikä aiheuttaa spesifisen IgG-anti PRP- vasteen lapsessa ja voi käynnistää immunologisen muistin.

Immuunivaste perusrokotuksen jälkeen:

Vasta-ainetutkimukset, joissa lapsille on annettu kolme Pentavac-rokotusta 2 kuukauden iästä alkaen, ovat osoittaneet, että kuukauden kuluttua kolmannelta rokotuksesta kaikille lapsille kehittyi vasta-ainesuoja sekä kurkkumätää että jäykkäkouristusta vastaan (vasta-ainepitoisuus seerumissa >0,01 IU/ml). Yli 88%:lla lapsista PT- ja FHA -vasta-aineiden määrä oli noussut nelinkertaiseksi. Vähintään 99%:lla lapsista oli todettu vasta-ainesuoja poliovirusryyppäjä 1, 2 ja 3 vastaan. Ainakin 92%:lla lapsista PRP -vasta-ainetitterit olivat yli 0,15 mikrog/ml.

Tehotutkimuksessa (Senegal-tutkimus) annettiin 3 rokotteen sarja ilman tehosterokotetta ja tehoa tutkittiin 18 kuukauden kuluttua. Soluttomia komponentteja sisältävän hinkuyskärokotteen suojan antava teho osoittautui heikommaksi kuin soluja sisältävän Pasteur Mérieux:n hinkuyskärokotteen suojan antava teho. Soluttomalla hinkuyskärokotteella osoitettiin olevan heikompi reaktogeenisuus kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa verrattuna soluja sisältävään Pasteur Mérieux:n hinkuyskärokotteeseen.

Ruotsissa tehdyissä vasta-ainetutkimuksissa on annettu lapsille 3 kuukauden iästä alkaen 3 Pentavac-rokotusta ja serologiset tulokset ovat olleet samaa suuruusluokkaa.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa PRP-vasta-ainetitterit Pentavac-rokotussarjan jälkeen ovat olleet alhaisemmat kuin ne, jotka on mitattu, kun kurkkumätä-jäykkäkouristus-hinkuyskä-poliorokote (Tetravac) on annettu samanaikaisesti *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokotteen kanssa eri injektiokohtaan. Tämän interaktion kliininen vaikutus ei ole kuitenkaan merkittävä enää kolmannen annoksen jälkeen rokotusaikataulusta riippumatta.

Immuunivaste tehosterokotuksen jälkeen:

Kun lapsille on vasta-ainetutkimuksissa annettu kolmen annoksen Pentavac-rokotussarja ja tehosterokote 15-18 kuukauden iässä, on havaittu että kaikkien komponenttien vasta-ainetasot ovat nousseet ja yli 99%:lla lapsista PRP-vasta-ainetitterit ovat olleet yli 1,0 mikrog/ml.

5.2 Farmakokineetiikka

-

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

-

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektioneste, suspensio:

- Formaldehydi
- Fenoksietanoli
- Etanoli, vedetön
- Medium 199 Hanks ilman fenolipunaa [monimutkainen yhdistelmä aminohappoja, (ml. fenylalaniini), mineraalisuoloja, vitamiineja ja muita aineita (kuten glukoosi)]
- Etikkahappo, väkevä ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)
- Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kylmäkuivattu kuiva-aine:

- Trometamoli
- Sakkaroosi
- Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätämiseksi)

Adsorbentti: ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Rokote on annettava välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)

Kylmäkuivattu injektiokuiva-aine:

Kerta-annosinjektiopullo, (lasia), jossa tulppa (klooributyylielestomeeria) ja irrotettava suojuus (alumiinia/polypropyleenia).

Injektioneste, suspensio

Esitötetty kerta-annosuisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyylia tai klorobutyylia), kiinteä neula ja neulan suojuus (elastomeeria).

Esitötetty kerta-annosuisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyylia tai klorobutyylia) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ilman neulaa.

Esitötetty kerta-annosuisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyylia tai klorobutyylia) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ja 1 erillinen neula (jokaista ruiskua kohti).

Esitötetty kerta-annosuisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyylia tai klorobutyylia) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ja 2 erillistä neulaa (jokaista ruiskua kohti).

1 tai 10 kappaleen pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ja -tyyppejä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämistä ja muuta käsittelyä varten

- Jos ruisku on neulaton, pitää injektioneula kiinnittää tiukasti ruiskuun ja kiittää sitä neljäosakierrosta.
- Ravista suspension sisältämää esitötettyä ruiskua kunnes sen sisältö on homogeeninen.
- Injektoi tämä suspensio jauheen sisältävään injektiopulloon.
- Ravista injektiopulloa kevyesti kunnes jauhe on liennut kokonaan. Valmis suspensio on vaalean sameaa.
- Vedä käyttökuntoon saatettu rokote välittömästi ruiskuun.
- Ravista ruiskua kevyesti ja anna injektio tämän jälkeen viipymättä.
- Jos käyttökuntoon saatetusta rokotteesta erottuu läpinäkyvä ja geelimäinen faasi, tulee rokote sekoittaa uudelleen ravistamalla ruiskua voimakkaasti ennen injektiota.
- Käyttökuntoon saatetun rokotteen vaalean samea ja utuinen ulkonäkö on normaalia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13677

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. marraskuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pentavac

Difteri-, tetanus-, pertussis- (acellulärt, komponent), poliomyelitis- (inaktiverat) och *Haemophilus influenzae* typ b konjugerat vaccin (adsorberat).

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos = 0,5 ml av upplöst vaccin innehåller:

Renad difteritoxoid ¹	ej mindre än 30 IU ^{2 3}
Renad tetanustoxoid ¹	ej mindre än 40 IU ^{3 4}
Renad pertussistoxoid (PTxd) ¹	25 mikrog
Renat filamentöst hemagglutinin (FHA) ¹	25 mikrog
Inaktiverat typ 1 poliovirus ⁵	D antigen ⁶ : 40 enheter
Inaktiverat typ 2 poliovirus ⁵	D antigen ⁶ : 8 enheter
Inaktiverat typ 3 poliovirus ⁵	D antigen ⁶ : 32 enheter
<i>Haemophilus influenzae</i> typ b polysackarid konjugerad till tetanusprotein	10 µg

¹ Adsorberad på aluminiumhydroxid, hydratiserad (0,3 mg Al³⁺)

² Medelvärde

³ Eller motsvarande aktivitet som bestämts med en immunogenicitetsutvärdering

⁴ Som nedre konfidensgräns (p=0,95)

⁵ Framställt ur veroceller

⁶ Eller motsvarande antigenmängd som bestämts med en lämplig immunkemisk metod

Pentavac injektionsvätska fås genom upplösning av det konjugerade *Haemophilus influenzae* typ b vaccinet i pulverform (flaska) med suspensionen av kombinerat difteri-, tetanus-, acellulärt pertussis- och inaktiverat poliovaccin, adsorberat (förfylld spruta).

Vaccinet kan innehålla spårmängder av glutaraldehyd, neomycin, streptomycin och polymyxin B (se avsnitt 4.4).

Hjälpämne med känd effekt

Fenylalanin.....12,5 mikrogram

(Se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

Pentavac är sammansatt av en steril och vitaktig, grumlig suspension och ett vitt homogent pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aktiv immunisering mot difteri, tetanus, pertussis, polio och invasiva infektioner orsakade av *Haemophilus influenzae* typ b (meningit, septikemi, cellulit, artrit, epiglottit, mm.)

- för grundimmunisering av spädbarn
- för boosterimmunisering av barn som tidigare har blivit grundimmuniserade med detta vaccin eller ett difteri-tetanus-helcells eller acellulärt pertussis-poliovaccin, oavsett om detta var blandat med frystorkat konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b vaccin eller ej.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Grundimmunisering:

Grundimmunisering kan uppnås genom att ge 3 doser med ett intervall av 1-2 månader, med start vid 2-3 månaders ålder eller 2 doser med ett intervall av 2 månader, med start vid 3 månaders ålder och en tredje dos vid 12 månaders ålder.

Boosterimmunisering:

En fjärde dos bör ges inom det andra levnadsåret hos barn som vaccinerats med Pentavac (eller ett difteri-tetanus-helcells eller acellulärt pertussis-polio vaccin, blandat eller inte med frystorkat konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b vaccin) som en tre-dos grundimmunisering i åldern 2-6 månader.

Ytterligare data (t ex epidemiologiska data, uppföljning från kliniska prövningar) krävs för att fastställa behovet av ytterligare doser av acellulärt pertussisvaccin.

En studie på 136 barn har visat att Pentavac kan administreras samtidigt som mässling-parotit-rubella vaccin (MMR II) på två skilda injektionsställen.

Administreringsätt

Pentavac ska injiceras intramuskulärt. Rekommenderat injektionsställe på spädbarn är det anterolaterala området av övre delen av låret och på äldre barn deltoideus muskeln.

Vaccinet ska ej ges intradermalt eller intravenöst. Injicera ej intravaskulärt. Var aktsam, så att nålen ej penetrerar något blodkärl.

Pentavac ska injiceras omedelbart efter att den frystorkade substansen har lösts upp i suspensionen.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Känd systemisk överkänslighetsreaktion mot någon komponent i Pentavac som anges i avsnitt 6.1 eller ett vaccin som innehåller samma substanser eller mot kikhostevacciner (acellulära eller helcells-pertussis).

I likhet med andra vacciner ska vaccination med Pentavac uppskjutas vid fall av

- feber eller akut allvarlig sjukdom.
- progressiv encefalopati.
- encefalopati inom 7 dagar efter administreringen av en föregående dos av ett vaccin som innehåller pertussisantigener (helcells- eller acellulära pertussisvacciner).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

- Eftersom varje dos kan innehålla spårmängder av glutaraldehyd, neomycin, streptomycin och polymyxin B bör försiktighet iakttagas när vaccinet ges till personer som är överkänsliga mot dessa substanser.
- Vaccinets immunogenicitet kan försvagas av immunsuppressiv behandling eller av immuninsufficiens. I sådana fall rekommenderas det att vaccinationen skjuts upp till sjukdomen eller behandlingen är avslutad. Även om antikroppssvaret kan bli begränsat, rekommenderas vaccination av personer med kronisk immuninsufficiens - såsom HIV-infektion.
- Om Guillain-Barrés syndrom eller brakial neurit har uppkommit efter tidigare vaccination med vaccin innehållande tetanustoxoid, måste beslutet att ge ett vaccin som innehåller tetanustoxoid baseras på ett noggrant övervägande av potentiella fördelar och möjliga risker, till exempel om den primära immuniseringsplanen har slutförts eller inte. Vaccination är vanligtvis motiverat för spädbarn vilkas primära immuniseringsplaner är ofullständiga (dvs. färre än tre doser har givits).
- Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48-72 timmar ska beaktas när den primära vaccinationsserien ges till mycket prematura spädbarn (födda efter ≤ 28 graviditetsveckor) och särskilt för dem med tidigare känd immatur lungutveckling. Eftersom fördelen med vaccination är hög för denna spädbarnsgrupp ska vaccinationen inte nekas eller skjutas upp.

Pentavac skyddar ej mot infektionssjukdomar orsakade av andra typer av *Haemophilus influenzae* eller mot meningiter av annat ursprung.

Särskilda försiktighetsmått vid användning

- Får ej ges som intravaskulär injektion: tillse att nålen inte penetrerar ett blodkärl.
- I likhet med alla injicerbara vacciner måste vaccinet administreras med försiktighet till patienter med trombocytopeni eller blödningsrubbnig eftersom blödning kan uppstå efter intramuskulär administrering till dessa patienter.
- Innan administrering av en dos Pentavac måste vaccinnottagarens förälder eller vårdnadshavare tillfrågas om vaccinnottagarens personliga historik, familjehistorik och hälsostatus fram till helt nyligen, däribland tidigare immuniseringar, nuvarande hälsostatus och eventuella biverkningar efter tidigare immuniseringar.
- Synkope (svimning) kan förekomma efter, eller till och med före, vaccinationen som en psykogen reaktion på nålsticket. Rutiner bör finnas på plats för att förebygga fall och skador och hantera svimningsreaktioner.
- Om någon av följande händelser har inträffat efter injektion av ett vaccin som innehåller en pertussis-komponent, ska ett beslut om att ge ytterligare doser av pertussis-innehållande vaccin övervägas noga:
 - Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$ inom 48 timmar utan annan uppenbar orsak.
 - Kollaps eller chockliknande tillstånd (hypoton-hyporesponsiv episod) inom 48 timmar efter vaccinationen.
 - Otröstligt, ihållande gråtande som varat 3 timmar eller längre, och som uppkommit inom 48 timmar efter vaccinationen.

- Kramper med eller utan feber som uppkommit inom 3 dagar efter vaccinationen.
- Innan någon biologisk produkt injiceras, måste den som ansvarar för administreringen vidta alla kända försiktighetsmått för att förhindra allergiska eller andra reaktioner. I likhet med alla injicerbara vacciner måste lämplig medicinsk behandling och övervakning finnas snabbt tillgänglig om en sällsynt anafylaktisk reaktion skulle inträffa efter administrering av vaccinet.

Pentavac innehåller fenylalanin, etanol och natrium

Pentavac innehåller 12,5 mikrogram fenylalanin per 0,5 ml dos. Fenylalanin kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Pentavac innehåller 2 mg alkohol (etanol) per 0,5 ml dos. Den lilla mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Pentavac innehåller mindre än 1 mmol natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Med undantag för immunsuppressiv behandling (se avsnitt 4.4), har ingen kliniskt signifikant interaktion med andra behandlingar eller biologiska produkter rapporterats. En speciell interaktionsstudie har utförts där man undersökt samtidig administrering med MMR II.

Antigenuri har i vissa fall påvisats efter injektion av Pentavac. Därför kanske antigenetektion i urin inte har absolut diagnostiskt värde vid sjukdom som misstänks vara orsakad av *Haemophilus influenzae* typ b inom två veckor efter immunisering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant. Detta vaccin är avsett endast för pediatrikt bruk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande konvention:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Baserat på spontanrapportering har dessa biverkningar i mycket sällsynta fall rapporterats efter kommersiell användning av Pentavac. Eftersom biverkningar rapporteras frivilligt från en population av ovisst storlek, är det inte alltid möjligt att säkert uppskatta frekvensen eller fastställa ett orsakssamband med exponering för vaccinet.

I kliniska studier på spädbarn som fick Pentavac som grundimmunisering var de oftast rapporterade reaktionerna lokala reaktioner vid injektionsstället, onormalt gråtande, irritabilitet och feber. Dessa tecken och symtom inträffade vanligen inom 48 timmar efter vaccinationen. De försvann spontant utan att specifik behandling krävdes. Efter grundimmuniseringen tenderade frekvensen av reaktioner på injektionsstället att öka med booster dosen.

Immunsystemet

- *Ingen känd frekvens:*
 - Anafylaktiska reaktioner såsom ansiktsödem, Quinckes ödem eller chock

Metabolism och nutrition

- *Mycket vanliga:*
 - Anorexi (ätstörningar)

Psykiska störningar

- *Mycket vanliga:*
 - Nervositet (irritabilitet)
 - Onormalt gråtande
- *Vanliga:*
 - Insomni (sömnstörningar)
- *Mindre vanliga:*
 - Otröstligt, ihållande gråtande

Centrala och perifera nervsystemet

- *Mycket vanliga:*
 - Somnolens (dåsighet)
- *Ingen känd frekvens:*
 - Kramper med eller utan feber
 - Hypoton reaktion eller hypotona-hyporesponsiva episoder (HHE)

Magtarmkanalen

- *Mycket vanliga:*
 - Kräkningar
- *Vanliga:*
 - Diarré

Hud och subkutan vävnad

- *Ingen känd frekvens:*
 - Utslag
 - Nässelutslag

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- *Mycket vanliga:*
 - Rodnad vid injektionsstället
 - Pyrexia (feber) ≥ 38 °C
 - Svullnad vid injektionsstället
 - Smärta vid injektionsstället

- *Vanliga:*
 - Induration vid injektionsstället

- *Mindre vanliga:*
 - Pyrexia (feber) ≥ 39 °C
 - Rodnad och svullnad ≥ 5 cm vid injektionsstället

- *Sällsynta:*
 - Pyrexia (feber) > 40 °C (hög feber)
 - Ödematös reaktion i det ena eller båda benen kan uppkomma efter vaccination med vacciner som innehåller *Haemophilus influenzae* typ b. Om denna reaktion uppkommer sker den huvudsakligen efter primära injektioner och observeras inom de första timmarna efter vaccination. Associerade symtom kan innefatta cyanos, rodnad, övergående purpura och häftig gråt. Alla reaktioner går över spontant utan sequela inom 24 timmar.

- *Ingen känd frekvens:*
 - Kraftiga reaktioner vid injektionsstället (> 50 mm), inklusive omfattande svullnad som sträcker sig över ena eller båda lederna, har rapporterats hos barn. Dessa reaktioner börjar inom 24–72 timmar efter vaccinationen, kan vara associerade med erytem, värme, ömhet eller smärta vid injektionsstället, och går över spontant inom 3–5 dagar. Risken förefaller vara beroende av antalet föregående doser av vaccin som innehåller acellulärt pertussisantigen (med en större risk efter den 4:e och 5:e dosen).

Det har kommit rapporter om mycket sällsynta fall av brakial neurit och Guillain-Barrés syndrom efter administrering av andra vacciner innehållande tetanustoxid.

Ytterligare information om speciella populationer

Apné hos mycket prematura spädbarn (≤ 28 graviditetsveckor) (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan)

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55,

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinerade bakteriella och virala vacciner (difteri-*Haemophilus influenzae* b-pertussis-poliomyelitis-tetanus).

ATC-kod: J07C A06

När enbart PRP administreras induceras ett serologiskt svar men det är endast svagt immunogent hos spädbarn. Den kovalenta bindningen av PRP till tetanusprotein gör konjugatet till ett T-cells beroende antigen, vilket inducerar ett IgG anti-PRP specifikt svar hos spädbarn och kan bibringa ett immunologiskt minne.

Immunsvaret efter grundimmunisering:

Immunogenicitetsstudier på spädbarn som fått tre doser Pentavac från och med 2 månaders ålder, har visat att en månad efter den tredje dosen utvecklade alla barn skyddande antikropps nivåer (serumantikropps nivåer $\geq 0,01$ IU/ml) mot både difteri- och tetanus-antigen och mer än 88% av barnen utvecklade en fyrfaldig ökning av antikroppstitrar mot PT och FHA. Minst 99% av barnen hade antikroppstitrar mot polio typ 1, 2 och 3. Minst 92% av barnen uppvisade anti-PRP titrar över 0,15 mikrogram/ml.

I effektstudien i Senegal, med ett 3-dos vaccinationsprogram utan boostervaccinering, befanns skyddseffekten av detta acellulära pertussisvaccin vara lägre än Pasteur Mérieux helcellspertussisvaccin (kontrollvaccin) efter 18 månader. Dock påvisades lägre reaktogenicitet för det acellulära pertussisvaccinet i 2 kontrollerade kliniska studier, jämfört med Pasteur Mérieux helcellspertussisvaccin.

En immunogenicitetsstudie i Sverige där 3 doser Pentavac givits med början vid 3 månaders ålder har visat resultat i samma storleksgrad gällande antikropssvar och serokonversion.

Dessa kliniska studier har visat att anti-PRP antikroppstitrar efter grundimmunisering med Pentavac är lägre än de som erhålls efter att ett acellulärt difteri-tetanus-pertussis-poliovaccin (TETRAVAC) administrerats samtidigt med konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b vaccin på två separata injektionsställen. De kliniska följderna av denna interaktion är emellertid ej signifikanta efter tredje dosen, oberoende av vilket vaccinationsschema som använts.

Immunsvaret efter boosterinjektion:

Immunogenicitetsstudier på små barn som erhållit en 3-dos grundimmunisering med Pentavac och en boosterdos vid 15-18 månaders ålder har visat höga antikropssvar mot alla komponenter. Dessutom uppvisade över 99% av barnen anti-PRP titrar över 1,0 mikrogram/ml.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsvätska, suspension:

- Formaldehyd
- Fenoxyetanol
- Etanol, vattenfri

- Medium 199 Hanks utan fenolrött [komplex blandning av aminosyror (däribland fenylalanin), mineralsalter, vitaminer och andra substanser (såsom glukos)]
- Ättiksyra, koncentrerad och/eller natriumhydroxid (för pH-justering)
- Vatten för injektionsvätskor

Frystorkad substans:

- Trometamol
- Sackaros
- Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)

För adsorbent: se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Vaccinet måste administreras omedelbart efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C -8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedel efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Frystorkad substans:

Endosinjektionsflaska (av glas) med kork (av klorbutylelastomer) och avtagbart lock (av aluminium/polypropylen).

Suspension för injektion

Förfylld endosspruta (av glas) med kolv (av bromobutyl eller klorbutyl), fast nål och nålskydd (av elastomer).

Förfylld endosspruta (av glas) med kolv (av bromobutyl eller klorbutyl) och spetskydd (av elastomer), utan nål.

Förfylld endosspruta (av glas) med kolv (av bromobutyl eller klorbutyl) och spetskydd (av elastomer) med 1 separat nål (för varje spruta)

Förfylld endosspruta (av glas) med kolv (av bromobutyl eller klorbutyl), och spetskydd (av elastomer) med 2 separata nålar (för varje spruta)

Förpackning om 1 eller 10 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och -typer att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- För sprutor utan fastsatta nålar måste nålen sättas fast ordentligt på sprutan genom att man vrider den ett kvarts varv.
- Skaka den förfyllda sprutan med suspension så att innehållet blir homogent.
- Injicera suspensionen i flaskan med pulver.
- Skaka flaskan försiktigt tills pulvret har löst sig helt, vilket resulterar i en vitgrumlig suspension.
- Dra omedelbart upp det beredda vaccinet i sprutan.
- Skaka sprutan försiktigt och injicera vaccinet omedelbart.
- Om det beredda vaccinet separerar i en transparent del och en gelliknande del, ska sprutan omskakas ordentligt för att åter åstadkomma en suspension före administrering.
- Det beredda vaccinets vitaktiga dimmiga utseende är normalt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13677

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 november 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 13 juli 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.02.2022