–

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТАКСИМ®

Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), поліомієліту інактивована та вакцина для профілактики інфекцій, спричинених *Haemophilus* типу *b* кон'югована, адсорбована

Склад:

діючі речовини:

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), poliomyelitis (inactivated) vaccine (adsorbed) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine

1 імунізуюча доза вакцини (0,5 мл) після розведення містить:

дифтерійний анатоксин[1]	≥ 20 МО[2, 3] (30 Lf)
правцевий анатоксин[1]	≥ 40 МО[3, 4] (10 Lf)
антигени *Bordetella pertussis*:	
кашлюковий анатоксин[1]	25 мкг
філаментний гемаглютинін[1]	25 мкг
інактивований поліовірус[5]:	
типу 1 (Mahoney)	29 D-одиниць[6]
типу 2 (MEF-1)	7 D-одиниць[6]
типу 3 (Saukett)	26 D-одиниць[6]
Haemophilus influenzae типу *b* полісахарид	10 мкг
кон'югований з правцевим протеїном	18–30 мкг

[1] адсорбований на гідратованому алюмінію гідроксиді 0,3 мг Al^3

[2] як нижня межа довірчого інтервалу (p = 0,95), і не менше 30 МО в середньому значенні

[3] або еквівалентна ефективність, визначена за результатами оцінки імуногенності

[4] як нижня межа довірчого інтервалу (p=0,95)

[5] культивовані на клітинах *Vero*

[6] кількості антигенів строго збігаються з тими, що раніше були виражені в одиницях D-антигену 40-8-32 для вірусів типу 1, 2 і 3, відповідно, при вимірюванні іншим відповідним імунохімічним методом

допоміжні речовини: сахароза, трометамол, кислота хлористоводнева концентрована для встановлення pH, середовище 199 з солями Хенкса без фенолу червоного (суміш амінокислот включаючи фенілаланін (12,5 мкг), мінеральних солей, вітамінів та інших компонентів, включаючи глюкозу розведених у воді для ін'єкцій), крижана оцтова кислота і/або гідроксид натрію для регулювання pH, формальдегід, феноксиетанол, етанол безводний, вода для ін'єкцій.

Пентаксим® може містити у слідових кількостях глутаральдегід, неоміцин, стрептоміцин і поліміксин B (дивись розділ «Протипоказання»).

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій та порошок.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого кольору полісахариду *Haemophilus influenzae* типу *b* та стерильна, каламутна, білувата суспензія дифтерійного та правцевого анатоксинів, ацелюлярного компонента кашлюку (адсорбованих на гідроксиді алюмінію гідратованому), інактивованого вірусу поліомієліту.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані протибактеріальні та противірусні вакцини.

Код АТХ J07C A06.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Токсини дифтерії та правця детоксикують з використанням формальдегіду, потім очищують.

Вакцину для профілактики поліомієліту отримують з культивованих вірусів поліомієліту типів 1, 2, 3 на клітинній лінії *Vero*, очищують, а потім інактивують за допомогою формальдегіду.

Ацелюлярні компоненти кашлюку (кашлюковий токсин [PT] та філаментний гемаглютинін [FHA]) екстрагують з культур *Bordetella pertussis*, після чого очищують. Кашлюковий токсин,

детоксикований з використанням глутаральдегіду, відповідає кашлюковому анатоксину (PTxd). ФГА (FHA) – нативний. Було встановлено, що кашлюковий анатоксин і ФГА є двома компонентами, що мають найважливіше значення для захисту організму від кашлюку.

Капсульний полісахарид PRP (полірибозил-рибітол-фосфат (PRP)) екстрагують з культури *Haemophilus influenzae* типу *b* та з'єднують шляхом кон'югації з правцевим білком (T) для отримання PRP-T кон'югованої вакцини.

Капсульний полісахарид PRP індукує анти-PRP серологічну відповідь у людини. Однак, як і для всіх полісахаридних антигенів, імунна відповідь не залежить від тимусу і характеризується низькою імуногенністю у немовлят та відсутністю бустерного ефекту до досягнення пацієнтом віку 15 місяців. Ковалентний зв'язок між капсульним полісахаридом *Haemophilus influenzae* типу *b* та білком-носієм – правцевим білком – дає змогу кон'югованій вакцині діяти як залежний від тимусу антиген, який індукує специфічну анти-PRP серологічну відповідь у немовлят, та отримувати бустерний ефект.

Імунна відповідь після первинної вакцинації

В ході досліджень імуногенності у немовлят було показано, що через один місяць після застосування третьої дози первинної вакцинації у всіх (100%) дітей був досягнутий серопротекторний рівень антитіл (> 0,01 МО/мл) як до антигенів дифтерії, так і до антигенів правця.

Щодо кашлюку, то у понад 88 % дітей молодшого віку через один місяць після завершення первинного курсу імунізації титри антитіл кашлюкового анатоксину або ФГА зросли в 4 рази.

Щонайменше 99% дітей після імунізації мали серопротективні титри антитіл проти вірусів поліомієліту 1, 2 та 3 типів (рівень ≥ 5 у величині, зворотної до ступеня розведення в реакції серонейтралізації).

Щонайменше у 97,2% немовлят досягалися титри PRP антитіл вище 0,15 мкг/мл через один місяць після застосування третьої дози первинного курсу вакцинації.

Імунна відповідь після бустерної вакцинації

Після першої бустерної дози (вік пацієнтів: 16–18 місяців) у всіх дітей утворювалися захисні антитіла до токсинів дифтерії (> 0,1 МО/мл), правця (> 0,1 МО/мл), вірусів поліомієліту (рівень ≥ 5 у величині, зворотної до ступеня розведення в реакції серонейтралізації).

Показники сероконверсії в антитілах кашлюку (титри більше ніж у 4 рази перевищують титри до вакцинації) становили щонайменше 98 % для кашлюкового анатоксину PT (імуноферментний аналіз (ІФА)) та 99 % для FHA (ІФА). У всіх дітей досягався титр антитіл до PRP ≥ 1,0 мкг/мл.

Подальше дослідження імуногенності кашлюкового компоненту у дітей віком 5–6 років показало, що титри антитіл до PT та FHA у дітей, які пройшли первинну та бустерну вакцинацію ацелюлярними комбінованими вакцинами, були щонайменше еквівалентними титрам, які спостерігалися у дітей такого самого віку, щеплених цільноклітинними комбінованими вакцинами проти кашлюку.

Фармакокінетика.

Не застосовується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вакцина Пентаксим® показана для комбінованої профілактики дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту та інвазивних інфекцій, викликаних *Haemophilus influenzae* типу *b* (таких як менінгіт, септицемія, целюліт, артрит, епіглотит тощо):

- для курсу первинної імунізації немовлят віком від 2 місяців;

- для бустерної вакцинації через один рік після курсу первинної вакцинації протягом другого року життя.

Вакцина Пентаксим® не забезпечує захисту від інфекцій, збудниками яких є інші типи *Haemophilus influenzae*, а також від менінгіту, викликаного іншими мікроорганізмами.

Протипоказання.

· Гіпечутливість:

- до будь-якої з діючих речовин Пентаксиму®;

- до будь-якої з допоміжних речовин;

- до глютаральдегіду, неоміцину, стрептоміцину або поліміксину В (які використовуються в процесі виробництва і можуть бути присутні у слідових кількостях) (дивись розділ «Склад»);

- до вакцини проти кашлюку (ацелюлярний або цільноклітинний компонент).

· Виникнення реакції, яка загрожує життю, після попереднього введення цієї вакцини або вакцини, що містить такі самі речовини.

· Вакцинацію слід відкласти у разі лихоманки або гострого захворювання.

· Прогресуюча енцефалопатія.

· Енцефалопатія, що виникла протягом 7 днів після введення попередньої дози будь-якої вакцини, що містить антигени збудника кашлюку (цільноклітинні або ацелюлярні вакцини проти кашлюку).

Особливі заходи безпеки.

Після використання всі залишки вакцини, шприци та флакони необхідно знищити безпечним способом згідно з діючими вимогами щодо утилізації біологічних відходів відповідно до чинних нормативних актів України.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вакцину Пентаксим® можна одночасно вводити з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи або з вакциною для профілактики гепатиту В, але за умови введення в окремі дві різні ділянки тіла.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Оскільки антиген *Haemophilus influenzae* типу *b* (*Hib*), який є капсульним полісахаридом, екскретується в сечу, протягом 1–2 тижнів після вакцинації можливий позитивний результат аналізу сечі на цей збудник. Для підтвердження наявності *Hib*-інфекції в цей період необхідно зробити інші аналізи.

Як і при застосуванні інших вакцин, адекватної імунологічної відповіді можна не отримати у пацієнтів з імунодефіцитом або у тих, хто лікується імуносупресивними препаратами.

Перед щепленням необхідно попередити лікаря про прийом будь-яких медикаментів або вакцин.

Особливості застосування.

Імуногенність вакцини Пентаксим® може бути зниженою внаслідок імуносупресивного лікування або імунодефіциту. Тому перед вакцинацією рекомендується дочекатися завершення лікування або захворювання. Однак вакцинація осіб із хронічним імунодефіцитом, наприклад з ВІЛ-інфекцією, рекомендується, навіть якщо імунна відповідь може бути обмеженою.

Якщо після попереднього введення вакцини, що містить правцевий анатоксин, розвився синдром Гійєна–Барре або плечовий неврит, рішення про подальше застосування будь-якої вакцини, що містить правцевий анатоксин, повинно базуватися на ретельному зважуванні потенційної користі та можливих ризиків продовження вакцинації. Вакцинація зазвичай виправдана для немовлят з неповним графіком первинної імунізації (наприклад, якщо вони отримали менше трьох доз).

Вакцину не вводити внутрішньосудинно: переконатися, що голка не потрапила у судинне русло.

Вакцину не вводити внутрішньошкірно.

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.Як і всі ін’єкційні вакцини, Пентаксим® вводиться з обережністю особам з тромбоцитопенією або порушенням згортання крові, оскільки після внутрішньом’язового введення у цих осіб може виникнути кровотеча.

Перед проведенням щеплення слід зібрати попередній медичний анамнез життя (особливо щодо анамнезу вакцинації та виникнення будь-яких небажаних реакцій) та провести клінічне обстеження.

Синкопе (непритомність), як психогенна реакція на укол голкою, може виникнути після або

навіть до будь-якої вакцинації. Для запобігання травмам внаслідок непритомності та для усунення синкопальних реакцій потрібно дотримуватись відповідних процедур.

Якщо відомо, що будь-який з наведених нижче симптомів був пов’язаний у часі з отриманням вакцини, що має в складі кашлюковий компонент, слід переглянути подальше використання такої вакцини:

- температура ≥ 40 °C протягом 48 годин, не пов’язана з будь-якою іншою ідентифікованою причиною;

- колапс або шокоподібний стан (гіпотонічно-гіпореспенсивний синдром) протягом 48 годин після щеплення;

- тривалий, безутішний плач тривалістю ≥ 3 годин, який виникає протягом 48 годин після вакцинації;

- фебрильні або афебрильні судоми, які виникають протягом 3 днів після щеплення.

Наявність в анамнезі пацієнта фебрильних судом, не пов’язаних з попереднім введенням вакцини, не є протипоказанням для вакцинації. У цьому випадку дуже важливо вимірювати температуру тіла протягом 48 годин після щеплення та регулярно застосовувати за призначенням лікаря жарознижувальні засоби протягом 48 годин.

Афебрильні судоми в анамнезі, не пов’язані з попереднім введенням вакцини, повинен оцінювати спеціаліст перед прийняттям рішення про вакцинацію.

У разі розвитку набряку нижніх кінцівок після щеплення вакциною, що містить компонент *Haemophilus influenzae* типу *b*, обидві вакцини – вакцину для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту та вакцину для профілактики інфекцій, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, – потрібно вводити у різні ділянки тіла та у різні дні.

Як і при застосуванні усіх ін’єкційних вакцин, повинні бути напоготові усі необхідні лікарські засоби для надання невідкладної медичної допомоги у рідких випадках розвитку анафілактичної реакції та забезпечений ретельний нагляд.

Пацієнти повинні перебувати під медичним наглядом протягом 30 хвилин після введення вакцини.

Вакцина Пентаксим® не забезпечує захисту від інфекцій, викликаних *Haemophilus influenzae* інших серотипів, крім *Haemophilus influenzae* типу *b*, а також від менінгіту, викликаного іншими мікроорганізмами.

Потенційний ризик апное та необхідність проведення моніторингу дихальної функції протягом 48–72 годин необхідно враховувати при проведенні первинної імунізації дуже недоношених дітей (народжені у термін ≤ 28 тижнів вагітності) та особливо у дітей з незрілістю дихальної системи в анамнезі. Оскільки користь вакцинації для цієї групи дітей є високою, вакцинацію не слід відміняти або відкладати.

Щодо впливу на результати лабораторних досліджень дивись розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Цей лікарський засіб містить фенілаланін, етанол та натрій

12,5 мкг фенілаланіну у кожній дозі 0,5 мл. Фенілаланін може бути шкідливим для осіб, які страждають на фенілкетонурію (ФКУ), рідкісний генетичний розлад, за якого відбувається накопичення фенілаланіну, оскільки організм не здатен виводити його належним чином;

2 мг спирту (етанолу) у кожній дозі 0,5 мл. Невелика кількість спирту в цьому лікарському засобі не матиме жодного помітного впливу;

менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Простежуваність

З метою покращення простежуваності біологічних лікарських засобів потрібно чітко реєструвати назву та номер серії введеного лікарського засобу.

Comme tout vaccin injectable, PENTAXIM doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut engendrer un saignement chez ces sujets.La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.*Застосування у період вагітності або годування груддю.* Не застосовується. Вакцина Пентаксим® призначена тільки для застосування в педіатрії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не застосовується. Вакцина Пентаксим® призначена тільки для застосування в педіатрії.

Спосіб застосування та дози.

При проведенні імунізації на території України щодо схем імунізації, протипоказань та взаємодії з іншими медичними імунобіологічними препаратами слід керуватися чинними наказами МОЗ України.

Вакцинація проводиться медичним персоналом у кабінетах профілактичних щеплень лікувально-профілактичних закладів.

Спосіб застосування

Вакцину вводять внутрішньом’язово. Рекомендоване місце щеплення для немовлят – передньо-латеральна поверхня стегна (середня третина), для дітей старшого віку – дельтоподібний м’яз.

Дозування

Курс первинної вакцинації складається із введення трьох доз вакцини по 0,5 мл з інтервалом 1–2 місяці. Бустерна доза вводиться на 2-му році життя.

У всіх випадках порушення графіка вакцинації лікар повинен керуватися діючими Наказами МОЗ України щодо проведення профілактичних щеплень та інструкцією про застосування вакцин.

Інструкція з використання вакцини

До шприців без приєднаної голки змінну голку потрібно міцно прикріпити шляхом обертання її на чверть оберту відносно шприца.

Відновлюють розчин шляхом введення суспензії (комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент) та поліомієліту адсорбована) у флакон з порошком (вакцина для профілактики інфекцій, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, кон'югована). Струшують до повного розчинення порошку. Після відновлення вакцина має вигляд каламутної білуватої суспензії, що є цілком нормальним.

Вакцину використовують відразу після відновлення.

Не використовувати вакцину за наявності зміни кольору та сторонніх домішок.

Будь-який невикористаний препарат або відходи повинні бути утилізовані відповідно до чинних нормативно-правових актів України.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Діти. Вакцину Пентаксим® застосовують дітям з 2-місячного віку (див. розділи «Показання», «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Інформація відсутня.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифікують залежно від частоти їхнього виникнення:

дуже часто: ³ 10 %

часто: ³ 1 % та < 10 %

нечасто: ³ 0,1 % та < 1 %

рідко: ³ 0,01 % та < 0,1 %

дуже рідко: < 0,01 %

невідомо: неможливо оцінити за наявними даними.

На підставі спонтанних звітів було виявлено деякі побічні реакції, що спостерігалися дуже рідко після введення вакцини Пентаксим®. Оскільки подання звітів було спонтанним, а

чисельність популяції невідома, не завжди можна точно розрахувати показник захворюваності або встановити причинно-наслідковий зв’язок між використанням вакцини і даними реакціями. Тому ці побічні реакції мають частоту виникнення «невідомо».

Під час проведення клінічних досліджень серед дітей, що отримували Пентаксим® як первинну вакцинацію, найчастіше повідомляли про появу реакцій в місці ін’єкції, анормальний плач, дратівливість та лихоманку.

Ці симптоми зазвичай з’являються протягом 48 годин після щеплення і можуть тривати протягом 48–72 годин. Вони зникають спонтанно, не потребуючи спеціального лікування.

Частота реакції в місці ін’єкції має тенденцію до збільшення при бустерній вакцинації у порівнянні з первинною імунізацією.

Розлади з боку імунної системи

Невідомо: реакції гіперчутливості негайного типу, такі як набряк обличчя, ангіоедема, набряк Квінке, анафілактичні реакції та *анафілактичний* шок.

Метаболізм і розлади харчування

Дуже часто: втрата апетиту.

Психічні розлади

Дуже часто: знервованість, дратівливість, анормальний плач.

Часто: безсоння, порушення сну.

Нечасто: тривалий безутішний плач.

Розлади з боку нервової системи

Дуже часто: сонливість.

Невідомо: фебрильні або афебрильні судоми, гіпотонічно-гіпореспенсивний синдром.

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто: блювання.

Часто: діарея.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Невідомо: висип, еритема, кропив’янка.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Дуже часто: еритема в місці ін’єкції, лихоманка ≥ 38 °C, набряк в місці ін’єкції, біль в місці ін’єкції.

Часто: ущільнення в місці ін’єкції.

Нечасто: лихоманка ≥ 39 °C, почервоніння в місці ін’єкції та набряк ≥ 5 см.

Рідко: лихоманка ˃ 40 °C.

Набряк однієї або обох нижніх кінцівок в результаті введення вакцини, що містить компонент *Haemophilus influenzae* типу *b*. Такі реакції переважно з’являються через кілька годин після проведення курсу первинної імунізації та спонтанно зникають без наслідків протягом 24 годин. Зазначені реакції можуть супроводжуватися ціанозом, еритемою, тимчасовою пурпурою і сильним плачем.

Невідомо: сильна реакція в місці введення ін’єкції (> 50 мм), включаючи обширний набряк кінцівки, що може поширюватися від місця введення на один або обидва суміжних суглоби. Ці реакції проявляються протягом 24–72 годин після вакцинації та можуть супроводжуватися такими симптомами, як еритема, місцеве підвищення температури, чутливість або біль у місці ін’єкції. Симптоми зникають спонтанно протягом 3–5 днів. Вірогідність розвитку подібних реакцій залежить від кількості попередньо отриманих доз вакцин, що містять ацелюлярний кашлюковий компонент, з підвищенням ризику після введення 4-ї та 5-ї доз.

Потенційні побічні реакції (тобто несприятливі події, які були зареєстровані з іншими вакцинами, що містять один або кілька антигенних компонентів, аналогічних Пентаксиму®).

Після введення вакцини, що містить правцевий анатоксин, зафіксовано випадки розвитку плечового невриту та синдрому Гійєна–Барре.

Додаткова інформація стосовно окремих популяцій

Апное у дуже недоношених дітей (народилися на ≤ 28 тижні вагітності) (дивись розділ «Особливості застосування»).

Звітність про побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції у період після реєстрації лікарського засобу є важливим заходом. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні даного лікарського засобу. У разі виникнення будь-яких побічних реакцій, будь ласка, повідомте свого лікаря.

Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою системи повідомлень про побічні реакції в Україні.

Термін придатності.

4 роки.

Вакцину використовують відразу ж після відновлення.

Умови зберігання.

Вакцину слід зберігати при температурі від 2 до 8 ºС (в холодильнику). Не заморожувати.

Захищати від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Щодо умов зберігання розчиненої вакцини дивись розділ «Термін придатності».

Несумісність.

У зв’язку з відсутністю досліджень сумісності цю вакцину не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1 флакону з порошком та 1 попередньо заповненому шприцу (0,5 мл) з прикріпленою голкою (або 2 окремими голками), що містить суспензію для ін’єкцій, в картонній коробці.

По 1 флакону з порошком та 1 попередньо заповненому шприцу (0,5 мл) з прикріпленою голкою (або 2 окремими голками), що містять суспензію для ін’єкцій у стандартно-експортній упаковці, яка міститься у картонній коробці, з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Санофі Пастер, Франція / Sanofi Pasteur, France.

Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина / Sanofi-Aventis Zrt., Hungary.

Місцезнаходження виробників та їх адреси місця провадження діяльності.

1541 авеню Марсель Мер’є, 69280 Марсі л’Етуаль, Франція.

1541 avenue Marcel Merieux, 69280 Marcy l’Etoile, France.

Парк Індастріель д’Інкарвіль, 27100 Валь-де-Рой, Франція.

Parc Industriel d’Incarville, 27100 Val-de-Reuil, France.

Будівля 5, Кампона Утца 1, Будапешт XXII, 1225, Угорщина.

Building Dc5, Campona Utca 1, Budapest XXII, 1225, Hungary.

Заявник.

Санофі Пастер / Sanofi Pasteur

Місцезнаходження заявника.

14 Еспас Анрі Валле 69007 Ліон, Франція / 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon, France