

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PENTAVAC

Kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- (soluton, komponentti) poliorokote (inaktivoitu) ja *Haemophilus influenzae* -tyypin b konjugaattirokote (adsorboitu).

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos = 0,5 ml valmista rokotetta sisältää:

Puhdistettu difteriatoksoidi ¹ .	vähintään 30 I.U.#
Puhdistettu tetanustoksoidi ¹ .	vähintään 40 I.U.*
Puhdistettu pertussistoksoidi (PTxd) ¹	25 µg
Puhdistettu filamenttihemagglutiniini (FHA) ¹	25 µg
Inaktivoitu tyyppin 1 (Mahoney) poliovirus ²	D antigeeni** 40 yksikköä
Inaktivoitu tyyppin 2 (MEF-1) poliovirus ²	D antigeeni** 8 yksikköä
Inaktivoitu tyyppin 3 (Saukett) poliovirus ²	D antigeeni** 32 yksikköä
<i>Haemophilus influenzae</i> -tyypin b polysakkaridi konjugoituna tetanusproteiiniin	10 µg

keskiarvo

* alempi luottamusraja (p= 0,95)

** antigeenin määrä lopullisessa irtotuotteessa

¹ adsorboitu alumiinihydroksidiin (ilmaistuna Al³⁺:na) 0,30 mg

² tuotettu Vero-soluissa

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten.

PENTAVAC koostuu steriilistä, vaaleasta, sameasta suspensiosta ja valkoisesta, homogeenisestä jauheesta.

4 KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivinen immunisaatio kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää, poliota ja *Haemophilus influenzae* -tyypin b aiheuttamia invasiivisia infektoita vastaan (aivokalvontulehdus, verenmyrkytys, sidekudoksen tulehdus (selluliitti), niveltulehdus, kurkunkannentulehdus ym.)

– pikkulasten perusrrokotus

- selllaisten lasten tehosterokotus, jotka on aiemmin rokotettu Pentavac- rokotteella tai kurkkumätä-jäykkäkouristus-hinkuyskä (soluja sisältävä tai soluton)-poliorokotteella joko erikseen tai yhdistettynä *Haemophilus influenzae* -tyypin b konjugaattirokotteeseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Perusrokotus:

Perusrokotukseen kuuluu 3 rokoteannosta, jotka annetaan 1-2 kuukauden välein alkaen 2-3 kuukauden iästä. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 2 rokoteannosta 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 (soluton tai soluja sisältävä)-poliorokotussarjan erikseen tai yhdessä *Haemophilus influenzae* -tyypin b konjugaattirokotteeseen.

Lisätietoja (esim. epidemiologiset ja kliiniset seurantatutkimukset) tarvitaan, jotta voitaisiin selvittää soluttoman hinkuyskärokotteen uusimistarve.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 136 lasta, havaittiin, että Pentavac voidaan antaa samanaikaisesti tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokotteen (MMR II) kanssa injisoitaessa eri pistoskohtaa.

Pentavac-rokote annetaan lihakseen. Suositeltava pistoskohta pikkulapsilla on reiden etulateraaliosa ja vanhemmillä lapsilla olkalihas.

Rokotetta ei saa antaa ihonsisäisesti tai suonensisäisesti; varmista, että neula ei läpäise verisuonen seinämää.

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

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu systeeminen yliherkkyysreaktio jollekin PENTAVAC in komponentille, samoja aineosia sisältävälle rokotteelle tai hinkuyskärokotteille (soluttomille tai kokonaisia soluja sisältäville hinkuyskärokotteille).

Kuten muitakin rokotteita käytettäessä, PENTAVACillakin rokottamista tulee lykätä kuumeen tai akuutin vakavan sairauden aikana.

Etenevä enkefalopatia.

Seitsemän päivän kuluessa ilmaantuva enkefalopatia minkä tahansa aikaisemman hinkuyskäantigeenejä sisältäneen rokotuksen jälkeen (kokonaisia soluja sisältäneet tai soluttomat hinkuyskärokotteet).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

- Koska rokote voi sisältää hyvin 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. Kroonisesta immuunivajavuudesta, kuten HIV-infektiosta kärsivien 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 neuriitin, on harkittava tarkoin tetanustoksoidia sisältävän rokotteen antamiseen liittyvät mahdolliset edut ja riskit, kuten se, onko peruserokotusohjelma saatu päätökseen. Rokotus on yleensä aiheellinen pikkulapsille, joiden peruserokotusohjelmaa ei ole viety loppuun (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 anna suojaa muiden *Haemophilus influenzae* -tyyppien aiheuttamia infektioita tai muita aivokalvontulehduksen aiheuttajia vastaan.

Erityiset varotoimet

- Älä anna pistosta suoneen: varmista, että neula ei joudu verisuoneen.
- Kuten kaikkien pistoksena annettavien rokotteiden suhteen, on tämänkin rokotteen antamisessa noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on trombosytopeniaa tai verenvuotohäiriöitä, koska lihakseen annettava pistos saattaa aiheuttaa näille potilaille verenvuotoa.
- Ennen PENTAVAC-annoksen antamista rokotteen saajan vanhemmalta tai huoltajalta on kysyttävä rokotteen saajan ja, perheen taustatiedot sekä tiedot viimeaikaisesta terveydentilasta, mukaanlukien saadut rokotukset, tämänhetkinen terveydentila ja kaikki aikaisempien rokotusten jälkeiset mahdolliset haittavaikutukset.
- Hinkuyskää sisältävän rokotteen lisäannosten antamista tulee harkita erittäin huolellisesti, jos jonkin seuraavista tapahtumista tiedetään liittyneen ajallisesti hinkuyskää sisältäneen rokotteen antamiseen:
 - 48 tunnin sisällä $\geq 40,0$ °C kuumetta, jolle ei tiedetä muuta syytä
 - tajunnanmenetytys tai sokin kaltainen tila (hypotonis-hyporesponsiivinen kohtaust) 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 lääkevalmisteeseen annostelua, pistämisestä vastaavan henkilön tulee käydä läpi kaikki tunnetut varotoimenpiteet allergisten tai muiden mahdollisten reaktioiden ehkäisemiseksi. Kuten aina injektioitavia rokotteita käytettäessä, sopiva lääkehoito ja seuranta tulee olla helposti saatavilla rokotusta seuraavien harvinaisten anafylaktisten tapausten varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lukuunottamatta immuunivastetta heikentävää hoitoa, mitään merkittäviä kliinisiä interaktioita muiden hoitojen tai biologisten valmisteiden kanssa ei ole todettu (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Erityinen interaktiotutkimus on tehty samanaikaisesta MMR-rokotteen käytöstä.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole tutkittu. Rokote on tarkoitettu vain lapsille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa seuraavan jaottelun mukaan:

- Hyvin yleinen: $\geq 10\%$
- Yleinen: $\geq 1\%$ ja $< 10\%$
- Melko harvinainen: $\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$
- Harvinainen: $\geq 0,01\%$ ja $< 0,1\%$
- Hyvin harvinainen: $< 0,01\%$ ml. yksittäiset raportit.

Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto

Kolmessa tutkimuksessa, joissa pikkulapset saivat PENTAVAC ia peruserokotteena, yleisimmin havaittuja reaktioita olivat ärtyneisyys (15,2%) ja pistoskohdan paikalliset reaktiot, kuten punoitus (11,2%) ja ihonalainen kovettuma > 2 cm laajuuisella alueella (15,1%).

Ruotsissa tehdyssä tutkimuksessa kolmena annoksena 3, 5 ja 12 kuukauden iässä lapsille annetun Pentavac-rokotteen yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat ärtyneisyys (24,1%) ja pistoskohdan paikalliset reaktiot, kuten punoitus (13,4%) ja ihonalainen kovettuma (12,5%).

Nämä oireet ilmaantuvat yleensä 48 tunnin kuluessa rokottamisesta. Ne häviävät itsestään, eivätkä vaadi erityisiä hoitotoimenpiteitä.

Hermoston häiriöt

- Yleinen:
 - Somnolenssi (uneliaisuus)

Ruoansulatuskanavan häiriöt

- Yleinen:
 - Ripuli
 - Oksentelu

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

- Yleinen:
 - Anoreksia (syömishäiriöt)

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

- Yleinen:
 - Punoitus, pistospaikan kovettuma
 - Pyreksia, (kuume) $\geq 38\text{ °C}$

- Melko harvinainen:
 - Punoitus ja turvotus ≥ 5 cm laajuudella alueella pistoskohdan ympärillä
 - Pyreksia, (kuume) ≥ 39 °C
- Harvinainen:
 - Pyreksia < 40 °C (korkea kuume)
 - Toisessa tai molemmissa alaraajoissa saattaa esiintyä rokotuksen jälkeen turvotusta, jos rokote sisältää *Haemophilus influenzae* -tyyppiä b. Tällainen mahdollinen reaktio ilmenee pääasiassa alkurokotusten jälkeen, ja se havaitaan ensimmäisten rokotuksen jälkeisten tuntien aikana. Oireisiin saattaa kuulua sinerrystä, punoitusta, ohimenevää purppuraa ja voimakasta itku. Kaikki haittavaikutukset häviävät itsestään ilman jälkiseurauksia 24 tunnin kuluessa.

Psykkiset häiriöt

- Yleinen:
 - Hermostuneisuus (ärtyneisyys)
 - Unihäiriöt
- Melko harvinainen:
 - Epänormaali itku (pitkittynyt lohduton itku)

Tietoa markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista:

Seuraavat raportoidut haittavaikutukset perustuvat PENTAVAC-rokotteen markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniin haittavaikutusten raportointiin.

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa ($< 0,01$ %). Tarkkaa esiintyvyyttä ei kuitenkaan pystytä laskemaan.

Hermoston häiriöt

- Kouristukset, johon liittyy tai ei liity kuumetta
- Hypotoniset reaktiot tai hypotonis-hyporesponsiiviset kohtaukset (HHE)

Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt

- Ihottuma
- Urtikaria

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

- Kipu pistoskohdassa
- Solutonta pertussista sisältävien rokotteiden on raportoitu aiheuttavan lapsille laajoja injektioaikapaikan reaktioita (> 50 mm), ml. laajaa raajojen turpoamista, joka ulottuu injektioaikapaikasta yhden tai molempien nivelien yli. Nämä reaktiot alkavat 24–72 tunnin kuluessa rokotuksesta, ja niihin saattaa liittyä eryteemaa, lämpöä, arkuutta tai kipua injektioaikapaikassa. Oireet häviävät itsestään 3–5 päivän kuluessa. Riski näyttää riippuvan aikaisempien solutonta pertussista sisältävien rokoteannosten määrästä (riski kasvaa neljännessä ja viidennestä annoksesta alkaen).

Immuunijärjestelmä

- Anafylaktiset reaktiot kuten kasvojen turvotus, Quicken edeema tai shokki

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

Lisätietoa erityisistä väestöryhmistä
hengityskatkos hyvin enneaikaisilla keskosilla (syntyneet raskausviikolla 28 tai aiemmin) (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Ei ole tutkittu.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.0. Terapeuttinen luokitus

J07C A06

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: yhdistetyt bakteeri- ja virusrokotteet (kurkkumätä-Haemophilus influenzae 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 poliovirustyyppijä 1, 2 ja 3 vastaan. Ainakin 92%:lla lapsista PRP -vasta-ainetitterit olivat yli 0,15 mikrog/ml.

Tehoa koskevassa Senegal-tutkimuksessa annettiin 3 rokotteen sarja ilman tehosterokotetta ja tehoa tutkittiin 18 kuukauden kuluttua. Soluttoman hinkuyskärokotteen suojan antava teho osoittautui heikommaksi kuin soluja sisältävän Pasteur Mérieux:n hinkuyskärokotteen suojan antava teho. Soluttomalla hinkuyskärokotteella osoitettiin olevan heikompi reaktogeenisyys 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 -tyypin b konjugaattirokotteen kanssa eri pistoskohtaan. 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 Farmakokinetiikka

-

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

-

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektioneste, suspensio:

- Formaldehydi
- 2-fenoksietanoli
- Medium 199 [monimutkainen yhdistelmä aminohappoja, (ml. fenylalaniini), mineraalisuoloja, vitamiineja ja muita aineita (kuten glukoosi)]
- Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kuiva-aine:

- Trometamoli
- Sukroosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 oC - 8 °C). Valmiste ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Kylmäkuivattu injektiokuiva-aine:

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

Injektioneste, suspensio

Esitötetty kerta-annosruisku (tyypin I lasia), jossa mäntä (klooribromibutyylielastomeeria), kiinteä neula ja neulan suojuus (elastomeeria).

Esitötetty kerta-annosruisku (tyypin I lasia), jossa mäntä (klooribromibutyylielastomeeria) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ilman neulaa.

Esitötetty kerta-annosruisku (tyypin I lasia), jossa mäntä (klooribromibutyylielastomeeria) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ja 1 erillinen neula (jokaista ruiskua kohti).

Esitötetty kerta-annosuisku (tyypin I lasia), jossa mäntä (klooribromibutyylielastomeeria) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ja 2 erillistä neulaa (jokaista ruiskua kohti).

Yhden tai kymmenen kappaleen pakkaukset.

Kaikkia pakkauskojoja ja -tyyppjä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämistä ja muuta käsittelyä varten

Kun ruiskussa ei ole kiinteää neulaa, tulee injektioneula työntää tiukasti kiinni esitötetyn ruiskun päätyyn ja kääntää 90 astetta.

Ravista esitötettyä ruiskua, kunnes sen sisältö on homogeeninen. Lisää suspensio injektiopulloon ja ravista huolellisesti, kunnes kylmäkuivattu kuiva-aine on täydellisesti liennut. Valmis suspensio on samea, väriltään vaalea. Rokote on käytettävä välittömästi valmiiksi saattamisen jälkeen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur MSD
Avenue Jules Bordet, 13
B-1140 Bryssel
Belgia

8 MYYNTILUVAN NUMERO

13677

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.1998/13.07.2007

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.09.2008