

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#
Puhdistettu tetanustoksoidi ¹ .	vähintään 40 IU*
Puhdistettu pertussistoksoidi (PTxd) ¹	25 mikrog
Puhdistettu filamenttihemagglutiini (FHA) ¹	25 mikrog
Inaktivoitu tyyppin 1 poliovirus ²	D-antigeeni** : 40 yksikköä
Inaktivoitu tyyppin 2 poliovirus ²	D-antigeeni** : 8 yksikköä
Inaktivoitu tyyppin 3 poliovirus ²	D-antigeeni** : 32 yksikköä
<i>Haemophilus influenzae</i> tyyppi b:n polysakkaridi konjugoituna tetanusproteiiniin	10 µg

keskiarvo

* alempi luottamusraja (p= 0,95)

** antigeenin määrä lopullisessa irtotuotteessa

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

² tuotettu Vero-soluissa

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

Rokote saattaa sisältää jäämiä seuraavista aineista: glutaraldehydi, neomysiini, streptomysiini ja polymysiini B (ks. kohta 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, kurkkukannentulehdus 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-vihurirokko-rokotteen (MMR II) kanssa, kun ne annetaan eri injektiokohtiin.

Antotapa

Pentavac-rokote annetaan lihakseen. Suositeltava injektiokohta 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 Pentavacin komponentille (listattu kohdassa 6.1) samoja aineosia sisältävälle rokotteelle tai hinkuyskärokotteille (soluttomia komponentteja tai kokonaisia soluja sisältäville hinkuyskärokotteille).

Kuten muitakin rokotteita käytettäessä, Pentavacillakin 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.
- 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.
 - 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 lääkevalmisteen antoa, pistämisestä vastaavan henkilön tulee käydä läpi kaikki tunnetut varotoimenpiteet allergisten tai muiden mahdollisten reaktioiden ehkäisemiseksi. Kuten aina injektioitavia rokotteita käytettäessä, sopiva läikehoito ja seuranta pitää olla helposti saatavilla rrokotusta seuraavan harvinaisen anafylaktisen tapahtuman varalta.

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 haittavaikutuksia on raportoitu hyvin harvoin Pentavac-rokotteen 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 Pentavacin perusrokotteena, 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 perusrokotussarjan jälkeen annettavan tehosteannoksen myötä.

Immuunijärjestelmä

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

• *Hyvin yleinen:*

- Ruokahaluttomuus (anoreksia)

Psyykkiset häiriöt

• *Hyvin yleinen:*

- Hermostuneisuus (ärtyneisyys)
- Epänormaali itku

• *Yleinen:*

- Unettomuus (unihäiriöt)

• *Melko harvinainen:*

- Pitkittynyt lohduton itku

Hermosto

• *Hyvin yleinen:*

- Uneliaisuus

• *Tunteeton:*

- Kouristukset, joihin liittyy tai ei liity kuumetta
- Hypotoniset reaktiot tai hypotonis-hyporesponsiiviset episodit (HHE)

Ruoansulatuselimistö

• *Hyvin yleinen:*

- Oksentelu

• *Yleinen:*

- Ripuli

Iho ja ihonalainen kudος

• *Tunteeton:*

- Ihottuma
- Nokkosihottuma

Yleisoireet 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 neuriittia 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55 FI-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 tetanusproteiiniin 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.

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 Farmakokinetiikka

-

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

-

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektioneste, suspensio:

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

Kylmäkuivattu kuiva-aine:

- Trometamoli
- Sakkarooosi

- Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätämiseksi)

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 pakkaus koko (pakkauskoot)

Kylmäkuivattu injektio kuiva-aine:

Kerta-annosinjektio pullo, (lasia), jossa tulppa (klooributyylielestomeeria) ja irrotettava suoju s (alumiinia/polypropyleenia).

Injektioneste, suspensio

Esit äytetty kerta-annosruisku (lasia), jossa mäntä (kloroibromibutyylielestomeeria tai bromobutyylilikumia tai klorobutyylilikumia), kiinteä neula ja neulan suoju s (elastomeeria).

Esit äytetty kerta-annosruisku (lasia), jossa mäntä (kloroibromibutyylielestomeeria tai bromobutyylilikumia tai klorobutyylilikumia) ja kärkisuoju s (elastomeeria), ilman neulaa.

Esit äytetty kerta-annosruisku (lasia), jossa mäntä (kloroibromibutyylielestomeeria tai bromobutyylilikumia tai klorobutyylilikumia) ja kärkisuoju s (elastomeeria), ja 1 erillinen neula (jokaista ruiskua kohti).

Esit äytetty kerta-annosruisku (lasia), jossa mäntä (kloroibromibutyylielestomeeria tai bromobutyylilikumia tai klorobutyylilikumia) ja kärkisuoju s (elastomeeria), ja 2 erillistä neulaa (jokaista ruiskua kohti).

1 tai 10 kappaleen pakkaukset.

Kaikkia pakkauskojo ja -tyyppjä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämistä ja muuta käsittelyä varten

- Jos ruisku on neulaton, pitää injektioneula kiinnittää tiukasti ruiskuun ja kiertää sitä neljä sosakierrosta.
- Ravista suspension sisältämää esit äytettyä ruiskua kunnes sen sisältö on homogeeninen.
- Injektoi tämä suspensio jauheen sisältävään injektio pulloon.
- Ravista injektio pulloa 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

17.5.2018