



A DIVISÃO DE VACINAS DA SANOFI

PENTAXIM®

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável + Pó Liofilizado Injetável

1 dose de 0,5mL:

Toxoide diftérico.....	≥ 30 UI
Toxoide tetânico.....	≥ 40 UI
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>	
- Toxoide pertussis.....	25,0 µg
- Hemaglutinina filamentosa.....	25,0 µg
Poliovírus inativados	
- Poliovírus Tipo 1 (inativado).....	40,0 unidades antígeno D
- Poliovírus Tipo 2 (inativado).....	8,0 unidades antígeno D
- Poliovírus Tipo 3 (inativado).....	32,0 unidades antígeno D
Hidróxido de alumínio.....	0,3 µg
Formaldeído.....	10,0 µg
2-fenoxietanol (solução 50%)	
- fenoxietanol.....	2,5 µL
- etanol anidro.....	2,5 µL
Polissacarídeo de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b com proteína tetânica.....	10,0 µg
TRIS (trometamol).....	0,6 mg
Sacarose.....	42,5 mg
Meio de Hanks 199, água para injeção.....	q.s.p. 0,5 mL



PENTAXIM®

**vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e
Haemophilus influenzae b (conjugada)**

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável + pó liofilizado injetável.

- Cartucho contendo 1 seringa preenchida com 0,5mL de suspensão e 1 frasco-ampola com uma dose de liofilizado;
- Cartucho contendo 20 seringas preenchidas com 0,5mL de suspensão e 20 frascos ampola com uma dose de liofilizado.

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* b (conjugada) - PENTAXIM® deve ser administrada por VIA INTRAMUSCULAR.

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE.**COMPOSIÇÃO**

Após a reconstituição, uma dose (0,5mL) da vacina contém:

Toxoide Diftérico.....	≥ 30 UI
Toxoide Tetânico	≥ 40 UI
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> :	
Toxoide	25,0 µg
Hemaglutinina Filamentosa	25,0 µg
Vírus da poliomielite inativados tipo 1	40 UD ^{1,2}
Vírus da poliomielite inativados tipo 2	8 UD ^{1,2}
Vírus da poliomielite inativados tipo 3	32 UD ^{1,2}
Hidróxido de alumínio	0,30 mg
Formaldeído	10,0 µg
2-fenoxietanol (solução 50%)	
fenoxietanol.....	2,5 µL
etanol anidro.....	2,5 µL
Polissacarídeo de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado com proteína tetânica	10 µg
TRIS (trometamol).....	0,6mg
Sacarose....	42,5mg
Meio de Hanks 199, água para injeção	q.s.p.0,5mL

¹ UD: Unidades de antígeno D

² Quantidade de antígeno no produto final a granel, de acordo com as recomendações da OMS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

A PENTAXIM® é indicada para profilaxia conjunta de doenças invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (como meningite, sepse, celulites, artrites, epiglotites, osteomielite, pneumonia, etc), difteria, tétano, coqueluche e poliomielite:

- Por esquema primário de vacinação em crianças a partir de 2 meses de idade;



- Por vacinação de reforço, um ano depois do esquema primário de vacinação, durante o segundo ano de vida.

Esta vacina não protege contra doenças invasivas causadas por outros tipos de *Haemophilus influenzae* e nem contra outras meningites de outras etiologias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resposta imunológica após a vacinação primária

Os estudos de imunogenicidade em crianças que receberam 3 doses desta vacina, iniciando aos 2 meses de idade, mostraram que todos (100%) desenvolveram um nível de anticorpos soroprotetores (0,01UI/mL) contra os抗ígenos de difteria e tétano.

Para pertussis, mais de 88% das crianças alcançaram um aumento de 4 vezes dos títulos anticópicos contra TP ou FHA um mês após a série primária ter sido finalizada. Na ausência de correlação sorológica e proteção, é considerado um sinal de soroconversão o aumento de 4 vezes dos títulos pós imunização comparados aos prévios à imunização.

Ao menos, 99% das crianças após a vacinação primária apresentaram títulos anti-poliomielite pós-imunização acima do limite de 5 (expresso pela diluição em soro neutralização recíproca) contra os poliovírus do tipo 1, 2 e 3 e foram consideradas protegidas contra poliomielite.

Os estudos clínicos mostraram que os títulos de anticorpos anti-PRP após a série de vacinação primária com esta vacina estão abaixo dos obtidos quando a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) é administrada de forma simultânea com a vacina *Haemophilus influenzae* b (conjugada) em dois locais de aplicação diferentes. Entretanto, o impacto clínico desta interação não é significante como evidenciado nos estudos clínicos para a primeira dose de reforço.

Finalmente, um mês após a aplicação da 3^a dose de imunização primária, ao menos 92% das crianças vacinadas apresentaram títulos anti-PRP acima de 0,15mcg/mL. O título anti-PRP acima de 1,0mcg/mL foi atingido em mais de 67% das crianças vacinas um mês após a terceira injeção.

Resposta imunológica após a dose de reforço

Os estudos de imunogenicidade em crianças no segundo ano de idade que receberam uma série de vacinação de 3 doses com esta vacina demonstraram elevadas respostas de anticorpos para todos os componentes após a aplicação da dose de reforço. Todas as crianças alcançaram títulos de anticorpos acima de 0,1UI/mL contra o tétano e uma média de 5 vezes nos títulos de anticorpos contra os抗ígenos pertussis TP e FHA; todos desenvolveram títulos de anticorpos contra os poliovírus tipos 1, 2 e 3 como com uma dose de reforço de uma vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (celular) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada), com ou sem a administração conjunta com a vacina *Haemophilus influenzae* b (conjugada). Em mais de 97% das crianças atingiram títulos de anticorpos maiores de 0,1UI/mL contra difteria.

Mais de 99% das crianças atingiram títulos anti-PRP acima de 1mcg/mL após a dose de reforço. Este dados comprova a indução de memória imunológica após a vacinação primária.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Esta vacina contém dois抗ígenos purificados da bactéria *Bordetella pertussis*: toxoide pertussis (TPx) e hemaglutinina filamentosa (FHA), combinados com um preparado de toxoide tetânico e toxoide diftérico adsorvidos em hidróxido de alumínio, poliovírus inativados do tipo 1 (Mahoney), tipo 2 (MEF-1) e tipo 3 (Saukett) cultivados em linhagem de células VERO e polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado com proteína tetânica.



A principal diferença entre a tradicional vacina pertussis de células inteiras e a vacina pertussis (acelular) é que esta última contém dois antígenos altamente purificados da *Bordetella pertussis*, ao invés de bactérias “inteiras” mortas. Os antígenos são alguns dos componentes da bactéria envolvidos no processo de virulência (moléculas de adesão, toxinas, etc.), cuja neutralização interfere diretamente na capacidade da *Bordetella pertussis* para colonizar e/ou causar doença.

Os componentes acelulares pertussis (TP e FHA) são extraídos de culturas de *Bordetella pertussis*, e então são purificados. A toxina pertussis (TP) é detoxificada com glutaraldeído. Ela se torna então o toxoide pertussis (TPxd). A FHA é natural. Foi demonstrado que TPxd e FHA são dois componentes de maior importância para a proteção contra pertussis.

As toxinas diftérica e tetânica são detoxificadas com formaldeído e então são purificadas. A vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) é obtida pela propagação dos vírus tipos 1, 2 e 3 da poliomielite em células VERO, purificados e inativados com formaldeído.

O polissacarídeo capsular purificado (polirribosil ribitol fosfato - PRP) é extraído de cultura de *Haemophilus influenzae* tipo b e conjugado com proteína tetânica (T) para fornecer a vacina conjugada PRP-T.

O PRP induz em humanos uma resposta sorológica anti-PRP. Entretanto, assim como acontece com todos os antígenos polissacáridicos, a resposta imune natural é timo-independente, caracterizado por uma baixa imunogenicidade em crianças e pela ausência do efeito de reforço antes da idade dos 15 meses. A ligação covalente do polissacarídeo capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b a uma proteína carreadora, a proteína tetânica, habilita a vacina polissacáridica conjugada a agir como um antígeno timodependente, induzindo uma resposta sorológica anti-PRP específica em crianças e a obter um efeito de reforço.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer componente da **PENTAXIM®** ou vacina pertussis (acelular ou pertussis de células inteiras) ou uma reação anafilática prévia após a aplicação da vacina ou de uma vacina que contém as mesmas substâncias ativas.
- A vacinação deve ser adiada em caso de febre ou doença aguda.
- Encefalopatias progressivas, com ou sem convulsões.
- Encefalopatias (lesão cerebral) dentro de 7 dias da aplicação anterior de uma dose de alguma vacina contendo antígenos pertussis (vacina pertussis acelular ou células inteiras)

Este medicamento é contraindicado para adultos, idosos e crianças acima de 7 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- A vacina não deve ser administrada por via intravascular. Certifique-se de que a vacina não penetrou em um vaso sanguíneo. Não administrar a vacina por via intradérmica.
- Como todas as vacinas injetáveis, esta vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou desordens no sistema vascular desde que possa ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos.
- Como para todas as vacinas injetáveis, um tratamento médico apropriado e supervisionado deve estar rapidamente disponível em caso de um evento anafilático após a administração da vacina. Precauções devem ser tomadas pelo agente de saúde antes da aplicação da vacina para prevenção de alergia ou outras reações.



- A **PENTAXIM®** pode conter traços de glutaraldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B, cuidados devem ser realizados quando esta vacina é administrada em indivíduos com hipersensibilidade a essas substâncias.
- A imunogenicidade da vacina pode ser reduzida por tratamento com imunossupressor ou imunodeficiência. É recomendado adiar a vacinação até o final do tratamento ou doença. No entanto, a vacinação de indivíduos com imunodeficiência crônica é recomendada, como a infecção pelo HIV, mesmo que a resposta de anticorpos seja limitada.
- Se a síndrome Guillain-Barré ou neurite braquial ocorrer após a aplicação prévia de vacina contendo toxoide tetânico, a decisão para administração de alguma vacina contendo toxoide tetânico deve ser baseada em uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios, tais como se o programa de imunização primária foi concluído. A vacinação é normalmente justificada para crianças cujo esquema primário de imunização está incompleto. (ou seja, menos de 3 doses recebidas).
- O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser consideradas quando se administra a série primária de imunização em recém-nascidos prematuros (nascidos com \leq 28 semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de recém-nascidos, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.
- Antes da administração da **PENTAXIM®**, deve-se conhecer o estado de saúde recente do paciente incluindo o histórico de imunização, histórico familiar, e qualquer evento adverso após a vacinação anterior.
- Se algum dos seguintes eventos for conhecido por ter ocorrido em relação temporal à aplicação da vacina contendo pertussis, a decisão para a administração de mais doses da vacina deve ser cuidadosamente considerada em:
 - Temperaturas \geq 40,0°C, no prazo de 48 horas devido a outra causa identificável.
 - Colapso ou estado semelhante ao choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo), no prazo de 48 horas após a vacinação.
 - Choro persistente e incontrolável \geq 3 horas, no prazo de 48 horas após a vacinação.
 - Convulsões com ou sem febre, no prazo de 3 dias após a vacinação.

Um histórico de convulsões febris não relacionados com a aplicação anterior da vacina não é uma contra-indicação para vacinação. Recomenda-se monitorar a temperatura nas 48 horas seguintes a vacinação e dar tratamento antitérmico regularmente por 48 horas.

Um histórico de convulsão sem febre não relacionada à vacinação anterior deverá ser avaliado por um especialista antes de decidir vacinar.

- Se um evento de reações edematosas nos membros inferiores ocorrer após a aplicação de uma vacina contendo *Haemophilus influenzae* tipo b, as vacinas, difteria, tétano, pertussis (acellular) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e a vacina *Haemophilus influenzae* b (conjugada) devem ser administradas em dias e locais de aplicação diferentes.
- Esta vacina não protege contra doenças invasivas causadas por outros sorotipos de *Haemophilus influenzae* e nem contra outras meningites de outras etiologias.
- Uso na gravidez e lactação.

Essa vacina é indicada somente para uso pediátrico. Portanto, a vacina não é indicada para mulheres grávidas e mulheres que estão amamentando.

Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A PENTAXIM® pode ser administrada simultaneamente com a vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada), mas em locais de aplicação diferentes.

Exceto em caso de terapia de imunossupressores, nenhuma interação clínica significante com outros tratamentos ou produtos biológicos tem sido documentada.

Se esta vacina é utilizada em pessoas com deficiência na produção de anticorpos, ou pessoas com defeito genético, doença de imunodeficiência, ou em terapia imunossupressora, a resposta imunológica esperada pode não ser obtida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A vacina deve ser armazenada em temperatura de +2°C a +8°C (em refrigerador). Não deve ser congelada. Proteger da luz.

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da PENTAXIM® é de 36 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês indicada na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, usar imediatamente.

Após a reconstituição, a aparência esbranquiçada e turva da suspensão é normal.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Agitar a seringa pré-enchida para que o conteúdo se torne homogêneo.
- Para a reconstituição, injetar a suspensão da **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** que se encontra na seringa preenchida para dentro do frasco-ampola que contém o pó liofilizado de *Haemophilus influenzae* b conjugado.
- Agitar com cuidado até que o pó esteja completamente dissolvido.
- Após a reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente. A aparência esbranquiçada e turva da suspensão é normal.

A PENTAXIM® deve ser administrada pela via intramuscular. Certifique-se de que a vacina não penetrou em um vaso sanguíneo. **Não utilizar as vias intravascular, subcutânea ou intradérmica.** É recomendada a aplicação da vacina na região ântero-lateral dacoxa em crianças.

- Esquema primário de vacinação: 3 doses aplicadas com intervalos de um a dois meses (2, 3 e 4 meses ou 2, 4 e 6 meses de idade), de acordo com as recomendações oficiais;
- Reforço: 1 dose 1 ano após o término do esquema primário de vacinação durante o segundo ano de vida (16 a 18 meses de idade), ou de acordo com as recomendações oficiais.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos estão classificados de acordo com a frequência, utilizando a seguinte convenção:

Muito comum:	$\geq 10\%$
Comum:	$\geq 1\% \text{ e } <10\%$
Incomum:	$\geq 0,1\% \text{ e } <1\%$
Raro:	$\geq 0,01\% \text{ e } <0,1\%$
Muito raro	$<0,01\%$
Desconhecido:	Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

• Reações adversas observadas a partir dos estudos clínicos

Em três estudos em recém-nascidos que receberam a PENTAXIM® como uma série primária, as reações adversas mais frequentes relatadas incluem irritabilidade (15,2%), reações locais, como vermelhidão (11,2%), e induração $> 2 \text{ cm}$ (15,1%).

Em um estudo realizado na Suécia, após três doses da vacina administrada em 3, 5 e 12 meses de idade, as reações mais frequentes relatadas foram irritabilidade (24,1%) e reações locais como vermelhidão (13,4%) e induração (12,5%).

Esses sinais e sintomas geralmente ocorrem dentro de 48 horas após a vacinação, e geralmente desaparecem espontaneamente sem a necessidade de tratamento específico.

Após a série primária, as frequências de reações no local da aplicação tendem a aumentar com a dose de reforço.

Desordens do Sistema Nervoso

- Muito comum: Sonolência;

Desordens Gastrintestinal

- Muito comum: Vômito;
- Comum: Diarreia.

Desordens de Metabolismo e Nutrição

- Muito comum: Anorexia (distúrbio de alimentação);

Desordens Gerais e Condições do local de administração

- Muito comum: Vermelhidão, dor e inchaço no local da injeção, pirexia (febre) $> 38^\circ \text{C}$;
- Comum: Endurecimento no local de aplicação;
- Incomum: Vermelhidão e inchaço $\geq 5\text{cm}$ no local de aplicação, pirexia $\geq 39^\circ\text{C}$;
- Raro: Pirexia $> 40^\circ\text{C}$ (febre alta).

Uma reação edematosa nos membros inferiores, um ou ambos, pode ocorrer após a administração de vacinas contendo *Haemophilus influenzae* b (conjugada). Os sintomas associados podem incluir cianose, eritema, púrpura transitória e choro intenso. Todos os eventos desaparecem espontaneamente sem sequelas dentro de 24 horas.

Desordens Psiquiátricas

- Muito comum: Nervosismo (Irritabilidade) e choro anormal;
- Comum: Distúrbios do sono.
- Incomum: Choro inconsolável prolongado.

• Reações adversas Pós-Comercialização

Com base em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos foram notificados após o uso comercial. Estes eventos foram muito raramente relatados, no entanto, as taxas de incidência exatas não podem ser calculadas com precisão, sendo assim, a sua frequência é qualificada como “desconhecido”.

**Desordens do Sistema Nervoso**

- Convulsões com ou sem febre;
- Reações hipotônicas ou episódios hipotônico-hiporresponsivo (EHH).

Desordens na pele e no tecido subcutâneo

- Exantema (*Rash*);
- Urticária.

Desordens Gerais e condições de administração local

- Reações locais maiores (> 50mm). Essas reações aparecem dentro de 24 -72 horas após a vacinação, pode estar associada com eritema, calor, sensibilidade ou dor no local de aplicação e desaparecem espontaneamente em 3 a 5 dias. O risco parece ser dependente do número de doses anteriores da vacina contendo pertussis (acelular), com maior risco após a 4^a e 5^a dose.

Desordens do Sistema Imune

- Reações anafiláticas, como edema facial, edema de Quincke ou choque.

Eventos Adversos Potenciais:

São eventos adversos que foram relatados com outras vacinas contendo um ou mais constituintes antigênicos da **PENTAXIM®** e não diretamente com esta vacina.

- Neurite braquial e Síndrome de **Guillain-Barré** foram relatadas após a administração da vacina contendo toxoide tetânico.

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Serviço de Informação sobre Vacinação (SIV).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há estudos específicos sobre este assunto. Entretanto, no caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Serviço de Informação sobre Vacinação (SIV) para que o devido acompanhamento possa ser dado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS n° 1.1300.1103

Farmacêutica Responsável: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Serviço de Informação sobre Vacinação: 0800 14 84 80

Fabricado por:

Sanofi Pasteur SA
Marcy l'Étoile - França

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413
Suzano – SP
CEP 08613-010
CNPJ 02.685.377/0008-23

Venda sob prescrição médica.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
19/03/2015	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/03/2015	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/03/2015	Adaptação à RDC 47/2009	VPS	1 FA X 1 Dose X 1 SER X 0,5mL 20 FA X 1 Dose X 20 SER X 0,5mL