

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TETRAXIM suspensie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin diftero-tetano-pertussis acellular-poliomielitic inactivat, adsorbit

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză de 0,5 ml vaccin conține

Anatoxină difterică⁽¹⁾.....minim 20 UI⁽²⁾⁽³⁾ (30 Lf)

Anatoxină tetanică⁽¹⁾.....minim 40 UI⁽³⁾⁽⁴⁾ (10 Lf)

Antigene de *Bordetella pertussis*:

-Anatoxină pertussis⁽¹⁾.....25 micrograme

-Hemaglutinină filamentoasă⁽¹⁾.....25 micrograme

Virus poliomielitic (inactivat)⁽⁵⁾

-Tip 1 (tulpină Mahoney).....29 unități de antigen D⁽⁶⁾

-Tip 2 (tulpină MEF-1).....7 unități de antigen D⁽⁶⁾

-Tip 3 (tulpină Saukett).....26 unități de antigen D⁽⁶⁾

⁽¹⁾ adsorbită pe hidroxid de aluminiu hidratat.....0,3 mg Al³⁺

⁽²⁾ ca limită inferioară a intervalului de încredere ($p = 0,95$) și minim 30 UI în valoare medie

⁽³⁾ sau activitatea echivalentă determinată prin evaluarea imunogenității

⁽⁴⁾ ca limită inferioară a intervalului de încredere ($p = 0,95$)

⁽⁵⁾ cultivat pe celule VERO

⁽⁶⁾ Aceste cantități de antigen sunt strict aceleași cu cele exprimate anterior ca 40-8-32 unități de antigen D, pentru virusul de tip 1, 2 și respectiv 3, atunci când sunt măsurate printr-o altă metodă imunochimică adecvată.

TETRAXIM poate conține urme de glutaraldehidă, neomicină, streptomycină și polimixină B (vezi pct. 4.3).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fenilalanină.....12,5 micrograme

(vezi pct. 4.4)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă, în seringă preumplută
Suspensie albicioasă, opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest vaccin este indicat pentru imunizarea activă combinată împotriva difteriei, tetanosului, tusei convulsive și poliomielitei:

- imunizare primară (primovaccinare) la sugari începând cu vârsta de 2 luni

- imunizare prin rapel, la un an după primovaccinare, în timpul celui de-al doilea an de viață.
- imunizare prin rapel la copii și adolescenți cu vârsta între 4 și 13 ani, conform cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

TETRAXIM (DTaP-IPV) este o formulare cu conținut complet de antigen(e).

TETRAXIM va fi administrat în conformitate cu recomandările oficiale în vigoare.

Doze

Primovaccinare: se administrează 3 doze, succesive, la un interval de 1 lună, în funcție de calendarul oficial al vaccinărilor, la vârsta de 2 luni, 3 luni și 4 luni.

Rapel: se administrează o doză de vaccin la 1 an după primovaccinare, de obicei între 16 și 18 luni.

Rapel la copiii cu vârsta între 4 și 13 ani: se administrează o doză de vaccin.

Dozele de rapel la persoanele cu vârsta cuprinsă între 4 și 13 ani trebuie administrate în conformitate cu recomandările oficiale.

Pentru vaccinarea primară și prima doză de rapel, acest vaccin poate fi administrat reconstituind vaccinul *Haemophilus influenzae* tip b conjugat (Act-HIB) sau se administrează în același timp cu acest vaccin dar în două locuri de administrare diferite.

Mod de administrare

Acest vaccin se administrează intramuscular.

Locul de injectare recomandat este fața antero-laterală a coapsei (treimea medie) la sugari și în zona deltoidului la copiii cu vârsta între 4 și 13 ani.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate:
 - la substanțele active ale TETRAXIM, sau
 - la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau
 - la glutaraldehidă, neomicină, streptomycină și polimixină B (utilizate în timpul procesului de fabricație și care pot fi prezente sub formă de urme) sau
 - la un vaccin cu componentă pertussis (acelular sau celular).
- O reacție care a pus în pericol viața după administrarea anterioară a vaccinului sau a unui vaccin care conține aceleași componente.
- Vaccinarea trebuie amânată în caz de febră sau boală acută sau febrilă.
- Encefalopatii evolutive.
- Encefalopatie în decurs de 7 zile de la administrarea dozei precedente a oricărui vaccin care conține antigene de pertussis (vaccinuri celulare sau acelulare).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Imunogenitatea TETRAXIM poate fi redusă prin tratament imunosupresor sau imunodeficiență. Este recomandat să se aștepte oprirea tratamentului sau ameliorarea bolii, înainte de vaccinare. Cu toate acestea, vaccinarea subiecților cu imunodeficiență cronică, cum este infecția cu HIV, este recomandată chiar dacă răspunsul imun poate fi limitat.

La pacienții la care a apărut sindrom Guillain-Barré sau nevrită brahială după administrarea anterioară a unui vaccin conținând componenta tetanică, decizia de a administra un anumit vaccin care conține componenta tetanică trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor potențiale și a riscurilor posibile asociate cu vaccinarea. De obicei, vaccinarea este justificată la copiii la care schema de imunizare primară este incompletă (adică mai puțin de trei doze administrate).

Vaccinul nu trebuie administrat pe cale intravasculară. Trebuie luate măsuri de precauție astfel încât acul să nu pătrundă într-un vas de sânge. Vaccinul nu trebuie administrat intradermic.

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, TETRAXIM trebuie administrat cu precauție la subiecții cu trombocitopenie sau tulburări de coagulare, deoarece după o administrare intramusculară poate să apară sângerare.

Vaccinarea trebuie precedată de anamneză (în special referitor la istoricul vaccinării și la apariția unor evenimente adverse) și de un examen clinic.

Poate apărea sincopă (leșin) în urma sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca răspuns psihogen la injectarea cu acul. Trebuie prevăzute proceduri pentru a preveni căderea și rănirea și pentru abordarea terapeutică a sincopii.

Dacă oricare dintre următoarele reacții a apărut în relație temporală cu administrarea vaccinului, decizia administrării altor doze de vaccin care conțin componenta pertussis trebuie luată cu foarte mare atenție:

- Febră $\geq 40^{\circ}\text{C}$ în decurs de 48 de ore, nedatorată unei alte etiologii stabilite
- Colaps sau stare similară șocului (episod hipotonic - hiporesponsiv) în decurs de 48 de ore de la vaccinare
- Plâns persistent, incontrollabil, care durează ≥ 3 ore, apărut în decurs de 48 de ore de la vaccinare
- Convulsii cu sau fără febră, apărute în decurs de 3 zile de la vaccinare.

Antecedentele de convulsii febrile necorelate cu administrarea anterioară a unui vaccin, nu constituie prin ele însele o contraindicație pentru vaccinare.

La acești pacienți, este importantă monitorizarea temperaturii în primele 48 de ore după vaccinare și administrarea preventivă a medicației antipiretice, în mod regulat, timp de 48 de ore.

Antecedentele de convulsii afebrile care nu se corelează cu administrarea anterioară a vaccinului, trebuie evaluate de un medic specialist, înainte de a se decide efectuarea vaccinării.

În eventualitatea apariției reacțiilor edematoase la nivelul membrelor inferioare după administrarea de vaccin conținând componenta *Haemophilus influenzae* tip b, cele două vaccinuri, vaccinul diftero-tetano-pertussis-poliomielitice și *Haemophilus influenzae* tip b conjugat trebuie administrate în două locuri separate și în două zile diferite.

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, întotdeauna trebuie să existe un tratament medical adecvat și o supraveghere corespunzătoare pentru a interveni prompt în situațiile rare de reacții anafilactice la administrarea vaccinului.

Riscul potențial de apnee și necesitatea de monitorizare respiratorie timp de 48-72 de ore ar trebui să fie luate în considerare la administrarea seriei pentru imunizarea primară la sugarii născuți foarte prematur (n. ≤ 28 săptămâni de sarcină) și în special pentru cei cu antecedente de imaturitate respiratorie. Deoarece beneficiul vaccinării este mare la acest grup de nou-născuți, vaccinarea este recomandată și nu ar trebui să fie amânată.

TETRAXIM conține fenilalanină, etanol și sodiu.

TETRAXIM conține 12,5 micrograme fenilalanină per fiecare doză a 0,5 ml, care este echivalent cu 0,17 micrograme/kg pentru o persoană a 60 kg. Fenilalanina poate fi dăunătoare la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

TETRAXIM conține 2 mg de alcool (etanol) per fiecare doză de 0,5 ml. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

TETRAXIM conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest vaccin poate fi utilizat în același timp cu vaccinuri împotriva rujeolei-oreionului-rubeolei și varicelei sau cu vaccinul împotriva hepatitei B, în locuri de administrare diferite.

Acest vaccin poate fi asociat sau combinat cu vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip b conjugat (Act-HIB).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu se aplică.

TETRAXIM este destinat doar pentru uz pediatric.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul.

TETRAXIM este destinat doar pentru uz pediatric.

4.8 Reacții adverse

a) Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la copiii la care s-a administrat TETRAXIM ca imunizare primară, individual sau combinat cu vaccinul Act-HIB, includ durere la nivelul locului de injectare, plâns anormal, pierderea apetitului alimentar și iritabilitate.

În general, aceste semne și simptome apar în decurs de 48 de ore după vaccinare și pot continua timp de 48-72 ore. Se remită spontan, fără a fi necesar un tratament specific.

Frecvența reacțiilor la nivelul locului de injectare tinde să crească la imunizarea prin rapel, comparativ cu frecvența observată pentru imunizarea primară.

Profilul de siguranță al TETRAXIM nu diferă semnificativ în funcție de grupele de vârstă. Cu toate acestea, unele reacții (mialgie, indispoziție, durere de cap) sunt specifice copiilor cu vârsta de 2 ani sau mai mari.

b) Lista tabelară a reacțiilor adverse.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În baza raportării spontane, anumite reacții adverse au fost raportate foarte rar în urma utilizării TETRAXIM. Deoarece evenimentele sunt raportate în mod voluntar de către o populație a cărei dimensiune nu este cunoscută, nu este întotdeauna posibil să se estimeze în mod fiabil frecvența acestora sau să se determine o relație de cauzalitate față de expunerea la vaccin. Din acest motiv, aceste evenimente adverse sunt clasificate ca având o frecvență necunoscută.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută:

- Limfadenopatie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută:

- Reacții de hipersensibilitate imediată, cum sunt edem facial, angioedem, edem Quincke și reacții anafilactice

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente:

- Pierderea apetitului alimentar

Tulburări psihice

Foarte frecvente:

- Nervozitate, iritabilitate
- Plâns anormal

Frecvente:

- Insomnie, tulburări ale somnului

Mai puțin frecvente:

- Plâns prelungit, incontrollabil

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente:

- Somnolență
- Durere de cap

Cu frecvență necunoscută:

- Convulsii cu sau fără febră
- Sincopă

Tulburări gastrointestinale

Foarte frecvente:

- Vărsături

Frecvente:

- Diaree

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută

- Erupecie, eritem, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente:

- Mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:

- Eritem la nivelul locului de injectare
- Durere la nivelul locului de injectare
- Edem la nivelul locului de injectare
- Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Indispoziție

Frecvente:

- Indurație la nivelul locului de injectare

Mai puțin frecvente:

- Înroșire și edem ≥ 5 cm la nivelul locului de injectare
- Febră $\geq 39^{\circ}\text{C}$

Reacții adverse rare:

- Febră $> 40^{\circ}\text{C}$

Cu frecvență necunoscută:

- Reacții extinse la locul injectare (> 50 mm), incluzând umflarea marcată a membrului la nivelul căruia s-a administrat injecția, cuprinzând una sau ambele articulații. Aceste reacții încep în decurs de 24-72 de ore după vaccinare și pot fi asociate cu simptome cum sunt eritem, încălzire locală, slăbiciune sau durere la nivelul locului de injectare. Acestea se remit spontan în decurs de 3-5 zile.

Riscul pare a fi dependent de numărul de doze de vaccin acellular pertussis administrate anterior, cu un risc mai mare după administrarea celei de a 4-a și a 5-a doză.

- Au fost raportate episoade de hipotonie sau hipotonie-hiporeactivitate după administrarea vaccinurilor care conțin componenta pertussis.
- Reacții adverse de tip edematos care afectează unul sau ambele membre inferioare pot apărea după administrarea unui vaccin conjugat împotriva *Haemophilus influenzae* tip b. Aceste reacții apar de regulă după vaccinare primară, în decurs de câteva ore de la vaccinare, și se remit spontan fără sechele, în decurs de 24 de ore. Aceste reacții pot fi însoțite de cianoză, eritem, purpură tranzitorie și plâns sever. Aceste reacții pot să apară atunci când TETRAXIM este administrat simultan cu vaccinul conjugat împotriva *Haemophilus influenzae* tip b.

Reacții adverse potențiale (adică nu au fost raportate direct pentru TETRAXIM, ci pentru alte vaccinuri care conțin una sau mai multe dintre componentele antigenice ale TETRAXIM):

- Sindrom Guillain-Barré și nevrită brahială, după administrarea vaccinului cu componentă tetanică toxoidă.

Informații suplimentare referitoare la grupele speciale de populație

Apnee la sugarii născuți foarte prematur (≤ 28 săptămâni de sarcină) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu este documentat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri bacteriene și virale, în combinație, codul ATC: J07CA02

Toxinele difterice și tetanice sunt detoxifiate cu formaldehidă și apoi purificate.

Componenta poliomielitică este obținută prin propagarea pe linie celulară continuă Vero a celor trei tipuri de virus (tip 1, 2, 3), purificate și inactivate cu formaldehidă.

Componentele pertussis acelulare (PT și FHA) sunt extrase din culturi de *Bordetella pertussis*, apoi purificate.

Toxina pertussis (PT) este detoxifiată prin tratare cu glutaraldehidă și devine anatoxină pertussis (PTxD). Filamentele de hemaglutinină FHA sunt în stare nativă.

S-a demonstrat că anatoxina pertussis PTxD și hemaglutinina filamentoasă FHA sunt 2 componente majore în protecția împotriva infecției cu *pertussis*.

Studiile de imunogenitate la copiii au arătat că toți copiii (100%) vaccinați cu 3 doze de vaccin de la vârsta de 2 luni au dezvoltat un nivel de anticorpi seroprotector ($> 0,01$ UI/ml) atât față de antigenul difteric cât și față de antigenul tetanic.

Pentru componenta pertussis, după 1 - 2 luni de la a 3-a doză din schema de vaccinare primară, mai mult de 87% dintre copii au realizat o creștere de patru ori a titrurilor de anticorpi anti PT și FHA.

Cel puțin 99,5% dintre copiii la care s-a efectuat vaccinarea primară au prezentat titruri de anticorpi seroprotectoare față de virusurile polio tip 1,2 și 3 (≥ 5 , exprimat prin inversul diluției la reacție de seroneutralizare) și au fost considerați protejați împotriva poliomielitei.

După prima doză de rapel (16-18 luni) toți sugarii au dezvoltat anticorpi protectori împotriva difteriei ($>0,1$ UI/ml), tetanosului ($>0,1$ UI/ml) și 87,5% împotriva poliovirusurilor (≥ 5 exprimat prin inversul diluției la reacția de seroneutralizare).

Rata seroconversiei în ceea ce privește anticorpii anti-pertussis (titruri de peste 4 ori mai mari decât titrurile prevaccinale) este de 92,6% pentru PT și 89,7% pentru FHA.

Răspunsurile imune după administrarea rapelului la persoanele cu vârsta cuprinsă între 4 și 13 ani:

În studiile clinice cu Tetraxim efectuate la persoane cu vârsta cuprinsă între 4 și 13 ani, după administrarea rapelului răspunsurile imune la antigenele difterice, tetanice, antigenele de poliovirusuri tip 1, 2, 3 și de pertussis au fost ridicate și superioare nivelurilor seroprotectoare pentru difterie ($\geq 0,1$ UI/ml), tetanos ($\geq 0,1$ UI/ml) și poliovirusuri de tip 1, 2, 3 (≥ 8 , exprimat prin inversul diluției în reacția de seroneutralizare).

Într-un studiu efectuat la persoane cu vârsta cuprinsă între 11 și 13 ani, s-au demonstrat răspunsuri anamnestice la componentele tetanos, difterie și poliovirus.

Eficacitatea și eficiența în protejarea împotriva pertussisului:

Eficacitatea vaccinării cu antigenele pertussis acelular (aP) conținute în Tetraxim împotriva celor mai severe forme de boală induse de pertussis definite de OMS (≥ 21 zile de tuse paroxistică) este documentată într-un studiu randomizat dublu-orb efectuat la sugari la care s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu 3 doze într-o țară cu nivel endemic ridicat (Senegal).

Capacitatea pe termen lung a antigenelor pertussis acelular (aP) conținute în compoziția Tetraxim de a reduce incidența pertussisului și de a controla boala a fost demonstrată în cadrul unei supravegheri naționale a pertussisului, cu durată de 10 ani desfășurată în Suedia, cu vaccinul pentavalent DTaP-IPV-Hib.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu este cazul.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pentru adsorbant, vezi pct. 2.

Mediu Hanks 199 fără roșu fenol

Acid acetic glacial și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-lui

Formaldehidă

Fenoxietanol

Etanol anhidru

Apă pentru preparate injectabile

Mediul Hanks fără roșu fenol conține un complex de aminoacizi (inclusiv fenilalanină), săruri minerale, vitamine și alte componente (cum este glucoza), dizolvate în apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută (din sticlă tip I), echipată cu piston cu dop (din clorobutil sau bromobutil), prevăzută cu ac atașat, a 0,5 ml suspensie injectabilă

Cutie cu o seringă preumplută (din sticlă tip I), echipată cu piston cu dop (din clorobutil sau bromobutil) și capac protector, prevăzută cu un ac separat, a 0,5 ml suspensie injectabilă

Cutie cu o seringă preumplută (din sticlă tip I), echipată cu piston cu dop (din clorobutil sau bromobutil) și capac protector, prevăzută cu două ace separate, a 0,5 ml suspensie injectabilă

Cutie cu 10 seringi preumplute (din sticlă tip I), echipate cu piston cu dop (din clorobutil sau bromobutil), prevăzute cu ac atașat, a câte 0,5 ml suspensie injectabilă

Cutie cu 10 seringi preumplute (din sticlă tip I), echipate cu piston cu dop (din clorobutil sau bromobutil) și capac protector, prevăzute cu câte două ace separate, a câte 0,5 ml suspensie injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru seringile fără ac atașat, acul furnizat separat trebuie fixat ferm la seringă, rotindu-l cu 90 grade. Acest vaccin poate fi combinat cu vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip b conjugat (Act-HIB).

Înainte de administrare, se agită până la obținerea unei suspensii omogene de culoare alburii opalescent.

Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul în care se observă orice particule străine și/sau variații ale aspectului fizic, seringă preumplută trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SANOFI PASTEUR

14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4490/2012/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.