

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tetravac, injektioneste, suspensio

Adsorboitu kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- (soluton, komponentti) ja polio (inaktivoitu) -rokote

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 0,5 ml:n annos rokotetta sisältää:

Puhdistettu difteriatoksoidi ¹	vähintään 30 IU ^{2 3}
Puhdistettu tetanustoksoidi ¹	vähintään 40 IU ^{3 4}
Puhdistettu pertussistoksoidi (PTxd) ¹	25 mikrog
Puhdistettu filamenttihemagglutiini (FHA) ¹	25 mikrog
Inaktivoitu tyyppin 1 poliovirus ⁵	D antigeeni ⁶ : 40 yksikköä
Inaktivoitu tyyppin 2 poliovirus ⁵	D antigeeni ⁶ : 8 yksikköä
Inaktivoitu tyyppin 3 poliovirus ⁵	D antigeeni ⁶ : 32 yksikköä

¹ Adsorboitu alumiinihydroksidiin, hydratoituun (0,3 mg Al³⁺)

² Keskiarvo

³ Tai vastaava immunogeenisyyden arvioinnilla määritetty aktiivisuus

⁴ Alempi luottamusraja (p= 0,95)

⁵ Tuotettu Vero-soluissa

⁶ Tai vastaava sopivalla immunokemiallisella menetelmällä määritetty antigeenipitoisuus

Rokote saattaa sisältää jäämiä seuraavista aineista: glutaraldehydi, neomysiini, streptomysiini ja polymyksiini B (ks. kohta 4.4).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Fenyylialaniini.....12,5 mikrogrammaa

(Ks. kohta 4.4)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Tetravac on steriili, vaalea, samea suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivinen immunisaatio kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää ja poliota vastaan.

- pikkulasten perusrrokotus

- sellaisten lasten tehosterokotus, jotka on aiemmin rokotettu kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- (kokosolu tai soluton komponentti) ja poliorokotteella.

4.2 Annostus ja antotapa

Tetravac (DTaP-IPV) -valmiste sisältää täyden määrän antigeenejä.

Annostus

Perusrokotus:

Perusrokotukseen kuuluu 3 rokoteannosta, jotka annetaan 1-2 kuukauden välein alkaen 2-3 kuukauden iästä. Vaihtoehtoiseen perusrokotukseen kuuluu 2 rokoteannosta 2 kuukauden välein alkaen 3 kuukauden iästä, jolloin kolmas annos annetaan, kun lapsi on 12 kuukauden ikäinen (kansallisten suositusten mukaan).

Tehosterokotus:

Neljäs rokoteannos annetaan toisen elinvuoden aikana lapsille, joille on aiemmin annettu Tetravac-perusrokotus 3 rokoteannoksen sarjana 2-6 kuukauden ikäisenä tai lapsille, jotka ovat saaneet vastaavan kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä-, (kokosolu tai soluton komponentti) ja poliorokotussarjan erikseen tai yhdistettynä *Haemophilus influenzae* -tyypin b -konjugaattirokotteeseen.

Tetravac-rokote voidaan antaa myös 4-13-vuotiaille lapsille, jotka ovat aiemmin saaneet soluttomia komponentteja sisältävän rokotteen tai kokosolukomponentteja sisältävän rokotteen (4 annosta). Tehosteannosten antamisessa 4–13-vuotiaille rokotettaville on noudatettava kansallisia rokotussuosituksia.

Tetravac on korkea-annoksinen kurkkumätärrokote. Matala-annoksista kurkkumätärrokotetta suositellaan joissain maissa alle 13-vuotiaille lapsille paikallisten suositusten mukaisesti.

Antotapa

Tetravac-rokote annetaan lihakseen. Suositeltava injektio kohta pikkulapsilla on reiden etulateraaliosa ja vanhemmilla lapsilla olkalihäs.

Rokotetta ei saa antaa ihon sisään tai laskimoon. Rokotetta ei saa antaa suoneen, varmista, että neula ei läpäise verisuonen seinämää.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu systeeminen yliherkkyysoireyksi jollekin Tetravac-rokotteen komponentille (listattu kohdassa 6.1), samoja aineosia sisältävälle rokotteelle tai hinkuyskärokotteille (soluttomia komponentteja tai kokonaisia soluja sisältäville hinkuyskärokotteille).

Muiden rokotteen tavoin, Tetravac-rokotusta tulee siirtää, jos rokotettavalla on:

- kuume tai akuutti vakava sairaus,
- 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

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. Kroonisesta 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 hyödyt 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 tunnin 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.
- Tetravac sisältää fenyylialaniinia joka voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU).
- Tetravac sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholi), vähemmän kuin 100 mg/annos.

Käyttöön liittyvät varotoimet

- Älä anna injeksiota suoneen: varmista, ettei neula 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 Tetravac-annoksen antamista rokotettavan henkilön vanhemmalta tai huoltajalta on kysyttävä rokotettavan ja hänen perheen taustatiedot sekä tiedot viimeaikaisesta terveydentilasta, mukaan lukien saadut rokotukset, tämänhetkinen terveydentila ja kaikki aikaisempien rokotusten jälkeiset mahdolliset haittavaikutukset
- Pyörtymistä voi tapahtua minkä tahansa rokotteen antamisen jälkeen tai jopa ennen rokotteen antamista psyykkisperäisenä reaktiona neulanpistoon. Kaatumisten ja vammojen ehkäisyyn sekä pyörtymisreaktioiden hoitoon on varauduttava.
- Hinkuyskää sisältävän rokotteen lisäannosten antamista tulee harkita erittäin huolellisesti, jos jonkin seuraavista tapahtumista tiedetään liittyneen ajallisesti hinkuyskäkomponentin sisältäneen rokotteen antamiseen:
 - $\geq 40,0$ °C kuume, jolle ei tiedetä muuta syytä, 48 tunnin sisällä rokotuksesta,
 - tajunnanmenetykset tai sokin kaltainen tila (hypotonis-hyporesponsiivinen kohtausta) 48 tunnin sisällä rokotuksesta

- vähintään kolme tuntia kestävä jatkuva, lohduton itku 48 tunnin sisällä rokotuksesta
 - kouristukset, joihin liittyy tai ei liity kuumetta ja jotka ilmenevät 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 injektoitavia rokotteita käytettäessä, sopiva lääkehoito ja seuranta pitää olla helposti saatavilla rokotusta seuraavien harvinaisten anafylaktisten tapausten varalta.

Tetravac sisältää fenyylialaniinia, etanolia ja natriumia

Tetravac sisältää 12,5 mikrogrammaa fenyylialaniinia per 0,5 ml:n annos. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Tetravac sisältää 2 mg alkoholia (etanoli) per 0,5 ml:n annos. Tämän valmisteen pienellä alkoholimäärällä ei ole havaittavissa olevia vaikutuksia.

Tetravac sisältää alle 1 mmol natriumia per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tetravac-rokotetta voidaan käyttää kylmäkuivatun Act-HIB[®]-rokotteen (*Haemophilus influenzae*, tyyppi b) käyttökuntoon saattamiseen.

Tetravac voidaan antaa samanaikaisesti tuhkarokko-vihurirokko-sikotautirokotteen (MPR) ja myös vesirokkokomponentin sisältävien rokotteiden kanssa. Rokotteet on annettava eri pistoskohtiin.

Lukuunottamatta immuunivastetta heikentävää hoitoa, mitään merkittäviä kliinisiä interaktioita muiden hoitojen tai biologisten valmisteiden kanssa ei ole todettu (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Ei oleellinen. Tämä rokote on tarkoitettu käytettäväksi vain lapsille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on jaoteltu seuraaviin ryhmiin esiintymistiheyden mukaan:

- Hyvin yleinen: $\geq 1/10$
- 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 haittatahtumia on raportoitu hyvin harvoin Tetravac-rokotteen markkinoille tulon jälkeen. Koska tapahtumat on raportoitu vapaaehtoisesti koskien populaatiota, jonka koko ei ole

tiedossa, ei ole aina mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintymistiheyttä tai todeta kausaliitettä rokotteelle altistumiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa pikkulapset saivat perusrokotteena Tetravac-rokotteen joko pelkästään tai samanaikaisesti Act-HIB-rokotteen kanssa, yleisimmin raportoituja reaktioita olivat injektiokohdan paikalliset reaktiot, epänormaali itku, ruokahaluttomuus ja ärtyneisyys.

Nämä oireet ja löydökset ilmaantuvat yleensä 48 tunnin kuluessa rokottamisesta ja ne voivat jatkua 48–72 tunnin ajan. Oireet häviävät itsestään eivätkä vaadi erityisiä hoitotoimenpiteitä. Injektiokohdan reaktioiden esiintymistiheys lisääntyy yleensä perusrokotussarjan jälkeen annettavan tehosteannoksen myötä.

Tetravac-rokotteen turvallisuusprofiilissa ei ole merkittäviä eroja eri ikäryhmien välillä, mutta joitakin haittatapahtumia, kuten lihassärkyä, sairaudentunnetta ja päänsärkyä esiintyy erityisesti 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla.

Veri ja imukudos

- *Tuntematon:*
 - lymfadenopatia

Immuunijärjestelmä

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

Aineenvaihdunta- ja ravitsemus

Hyvin yleinen:

- Ruokahaluttomuus (syömishäiriöt)

Psyykkiset häiriöt

- *Hyvin yleinen:*
 - Hermostuneisuus (ärtyneisyys)
 - Epänormaali itku
- *Yleinen*
 - Unettomuus (unihäiriöt)
- *Melko harvinainen:*
 - Pitkittänyt lohduton itku

Hermosto

- *Hyvin yleinen:*
 - Uneliaisuus
 - Päänsärky
- *Tuntematon:*
 - Kouristukset, joihin liittyy tai ei liity kuumetta
 - Pyörtyminen

Ruoansulatuselimistö

- *Hyvin yleinen:*
 - Oksentelu
- *Yleinen:*
 - Ripuli

Luusto, lihakset ja sidekudos

- *Hyvin yleinen:*
 - Lihassärky

Iho ja ihonalainen kudos

- *Tuntematon:*
 - Allergiatyypilliset oireet, kuten erilaiset ihottumat, eryteema ja urtikaria

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- *Hyvin yleinen:*
 - Punoitus injektiokohdassa
 - Kipu injektiokohdassa
 - Turvotus injektiokohdassa
 - Kuume ≥ 38 °C
 - Huonovointisuus
- *Yleinen:*
 - Kovettuma injektiokohdassa
- *Melko harvinainen::*
 - Punoitus ja turvotus yli 5 cm laajuksella alueella injektiokohdan ympärillä
 - Kuume ≥ 39 °C
- *Harvinainen:*
 - Kuume ≥ 40 °C (korkea kuume)
- *Tuntematon:*
 - Lapsilla on raportoitu laajoja (> 50 mm) pistoskohdan reaktioita, mukaan lukien 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 pistoskohdassa. Oireet lievenevät itsestään 3-5 päivän kuluessa. Riski näyttää riippuvan aikaisempien solutonta hinkuyskäkomponenttia sisältävien rokoteannosten määrästä ja riski kasvaa neljännessä ja viidennestä annoksesta alkaen.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu hypotonis-hyporesponsiivisia kohtauksia Tetravac-rokotteen käytön jälkeen, mutta sitä on ilmoitettu esiintyneen muiden hinkuyskärokotteiden käytön yhteydessä.

Toisessa tai molemmissa alaraajoissa saattaa esiintyä rokotuksen jälkeen turvotusta, jos rokote sisältää *Haemophilus influenzae* -tyyppi b -komponentin. Tällainen mahdollinen reaktio ilmenee pääasiassa peruskotusten jälkeen, ja se havaitaan ensimmäisten rokotuksen jälkeisten tuntien aikana. Oireisiin saattaa kuulua sinerrystä, punoitusta, ohimenevää purppuraa ja voimakasta itkua. Kaikki oireet häviävät itsestään ilman jälkiseurauksia 24 tunnin kuluessa.

Yhdestä tällaisesta tapauksesta on kuitenkin raportoitu kurkkumätä-jäykkäkouristus-hinkuyskä (soluton komponentti)-poliorokotteen (Tetravac) kliinisen tutkimuksen aikana. Samanaikaisesti oli annettu *Haemophilus influenzae* tyyppi b -rokote eri injektiokohtaan.

Kun Tetravac-rokote annetaan 5–12-vuotiaille lapsille tehosterokotteena, reaktioita Tetravac-rokotteelle raportoidaan vähemmän tai saman verran kuin annettaessa samalle ikäryhmälle kokosoluhinkuyskärokotetta sisältävää DTP-IPV-rokotetta tai DT-IPV-rokotetta.

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

Lisätietoa erityisryhmistä:

Hengityskatkos hyvin ennenaikaisilla keskosilla (syntyneet raskausviikolla 28 tai aiemmin) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bakteeri- ja virusrokotteet yhdistelmävalmisteina (kurkkumätä-, hinkuyskä-, polio-, jäykkäkouristusrokote)
ATC-koodi: J07C A02

Immuunivaste peruserokotuksen jälkeen:

Vasta-ainetutkimuksissa, joissa lapsille on annettu kolme Tetravac-annosta 2 kuukauden iästä alkaen, ovat osoittaneet, että kaikille lapsille (100 %) kehittyi vasta-ainesuoja sekä kurkkumätää että jäykkäkouristusta vastaan (vasta-ainepitoisuus seerumissa $\geq 0,01$ IU/ml).

Yli 87 %:lla lapsista PT- ja FHA -vasta-ainetitteriarvot hinkuyskää vastaan nousivat nelinkertaiseksi 1-2 kuukauden kuluttua peruserokotussarjasta.

Vähintään 99,5 %:lla lapsista vasta-ainetitterit poliovirustyyppiä 1, 2 ja 3 vastaan ylittivät kynnyksarvon 5 (vastaten seerumin neutralisaatiotestin laimennosta) ja heillä saavutettiin riittävä suoja poliota vastaan.

Tehotutkimuksessa (Senegal-tutkimus) annettiin 3 rokotteen sarja ilman tehosterokotetta ja tehoa tutkittiin 18 kuukauden kuluttua. Soluttomia komponentteja sisältävän hinkuyskärokotteen suojateho osoittautui heikommaksi kuin soluja sisältävän Pasteur Mérieux:n hinkuyskärokotteen suojateho. Soluttomalla hinkuyskärokotteella osoitettiin olevan heikompi reaktogeenisuus kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa verrattuna soluja sisältävään Pasteur Mérieux:n hinkuyskärokotteeseen.

Immuunivaste tehosterokotuksen jälkeen:

Kun lapsille on vasta-ainetutkimuksissa annettu kolmen annoksen Tetravac-peruserokotussarja ja tehosterokote toisen elinvuoden aikana, on havaittu, että kaikkien komponenttien vasta-ainetasot ovat olleet korkeat neljännen rokoteannoksen (tehosterokote) jälkeen.

Kun 12-24 kuukauden ikäisille lapsille on tutkimuksissa annettu kolmen annoksen peruserokotussarja soluja sisältävillä hinkuyskärokotteilla, DTP-IPV (Tetracoq) tai DTP-IPV-Act-HIB (Pentact-

HIB/Pentacoq), on todettu, että Tetravac-tehosterokotus on turvallinen ja antaa suojan kaikkien rokotekomponenttien osalta.

Immuunivasteet tehosterokotuksen jälkeen 4–13-vuotiailla:

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa 4–13-vuotiaat saivat Tetravac-rokotetta, tehostevasteet kurkkumädän, jäykkäkouristuksen, poliovirustyyppien 1, 2 ja 3 sekä hinkuyskän antigeenejä vastaan olivat korkeat ja ylittivät seroprotektiiviset tasot kurkkumädälle ($\geq 0,1$ IU/ml), jäykkäkouristukselle ($\geq 0,1$ IU/ml) ja poliovirustyypeille 1, 2 ja 3 (≥ 8 ilmaistuna seerumin neutralisaatiotestin laimennoksen käänteislukuna). 11–13-vuotiailla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin anamnestiset vasteet jäykkäkouristus-, kurkkumätä- ja polioviruskomponenteille.

Teho ja vaikuttavuus hinkuyskää vastaan:

Tetravac-rokotteen soluttomien hinkuyskäantigeenien (aP) teho vaikeinta WHO:n määrittelemää tyypillistä hinkuyskää (≥ 21 päivää kestävä puuskittainen yskä) vastaan on dokumentoitu satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 3 annoksen perusrokotussarjan saaneilla pikkulapsilla maassa, jossa hinkuyskää esiintyy erittäin paljon endemisenä (Senegalissa).

Tetravac-rokotteen sisältämien aP-antigeenien kyky vähentää hinkuyskän ilmaantuvuutta ja torjua hinkuyskää pitkällä aikavälillä on osoitettu Pentaxim/Pentavac-rokotteella Ruotsin kansallisessa, 10 vuoden pituisessa hinkuyskäseurannassa.

5.2 Farmakokineetiikka

-

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

-

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Formaldehydi
- Fenoksietanoli
- Etanoli, vedetön
- Medium 199 Hanks ilman fenolipunaa [monimutkainen yhdistelmä aminohappoja, (mukaan lukien fenyylialaniini), mineraalisuoloja, vitamiineja ja muita aineita (kuten glukoosi)]
- Etikkahappo, väkevä ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)
- Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adsorbentti: ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

0,5 ml:n esitäytetty kerta-annosuisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyyliä tai klorobutyyliä), kiinteä neula ja neulan suojuus (elastomeeria).

0,5 ml:n esitäytetty kerta-annosuisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyyliä tai klorobutyyliä) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ilman neulaa.

0,5 ml:n esitäytetty kerta-annosuisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyyliä tai klorobutyyliä) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ja 1 erillinen neula (jokaista ruiskua kohti).

0,5 ml:n esitäytetty kerta-annosuisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyyliä tai klorobutyyliä) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ja 2 erillistä neulaa (jokaista ruiskua kohti).

Pakkauskoot: 1 tai 10 kpl.

Kaikkia pakkauskojoja- ja tyyppjä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämistä ja muuta käsittelyä varten

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

Ravista ennen käyttöä, kunnes suspensio on homogeeninen, samea ja väriltään valkoinen.

Tetravac-rokotetta voidaan käyttää liuottimena Haemophilus influenzae -tyypin b kylmäkuivatun konjugaattirokotteen kanssa (Act-HIB). Ravista esitäytettyä ruiskua, kunnes sen sisältö on homogeeninen. Lisää suspensio injektiopulloon ja sekoita huolellisesti, kunnes kylmäkuivattu kuiva-aine on liennut täydellisesti. Valmiin suspension on oltava sameaa ja väriltään valkoista. Rokote on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. 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(T)

13676

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. tammikuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tetravac, injektionsvätska, suspension.

Difteri-, tetanus-, pertussis-(acellulärt, komponent) och poliomyelitisvaccin (inaktiverat) adsorberat.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos = 0,5 ml innehåller:

Renad difteritoxoid ¹	ej mindre än 30 IU ^{2 3}
Renad tetanustoxoid ¹	ej mindre än 40 IU ^{3 4}
Renad pertussistoxoid (PTxd) ¹	25 mikrog
Renat filamentöst hemagglutinin (FHA) ¹	25 mikrog
Inaktiverat typ 1 poliovirus ⁵	D antigen ⁶ : 40 enheter
Inaktiverat typ 2 poliovirus ⁵	D antigen ⁶ : 8 enheter
Inaktiverat typ 3 poliovirus ⁵	D antigen ⁶ : 32 enheter

¹ Adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (0,3 mg Al³⁺)

² Medelvärde

³ Eller motsvarande aktivitet som bestämts med en immunogenicitetsutvärdering

⁴ Som nedre konfidensgräns (p=0,95)

⁵ Framställt ur veroceller

⁶ Eller motsvarande antigenmängd som bestämts med en lämplig immunkemisk metod

Vaccinet kan innehålla spårmängder av glutaraldehyd, neomycin, streptomycin och polymyxin B (se avsnitt 4.4).

Hjälpämne med känd effekt

Fenylalanin.....12,5 mikrogram

(Se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension.

Tetravac är en steril och vitaktig, grumlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aktiv immunisering mot difteri, tetanus, pertussis och polio för grundimmunisering av spädbarn

för boosterimmunisering av barn som tidigare har blivit grundimmuniserade med ett difteri-tetanus-helcells- eller acellulärt pertussis-poliovaccin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tetravac (DTaP-IPV) är en beredning med fullständig antigenmängd.

Dosering

Grundimmunisering

Grundimmunisering kan uppnås genom att ge 3 doser med ett intervall av 1-2 månader, med start vid 2-3 månaders ålder eller 2 doser med ett intervall av 2 månader, med start vid 3 månaders ålder och en tredje dos vid 12 månaders ålder (enligt nationella rekommendationer).

Boosterimmunisering

En fjärde dos bör ges inom det andra levnadsåret till barn som vaccinerats med Tetravac (eller ett difteri-tetanus-helcells- eller acellulärt pertussis-polio vaccin, blandat eller inte med frystorkat konjugerat *Haemophilus Influenzae* typ b vaccin) som en tre-dos grundimmunisering i åldern 2-6 månader.

Tetravac kan också administreras till barn i åldern 4-13 år som tidigare immuniserats med ett acellulärt vaccin eller fyra doser helcellsvaccin.

Boosterdoser för individer i åldern 4 till 13 år ska ges i enlighet med nationella vaccinationsrekommendationer.

Tetravac innehåller fulldos difterivaccin. Användning av låg dos difterivaccin kan rekommenderas vid lägre ålder än 13 år i vissa länder beroende på nationella riktlinjer.

Administreringsätt

Tetravac ska injiceras intramuskulärt. Rekommenderat injektionsställe på spädbarn är det anterolaterala området av övre delen av låret och på äldre barn deltoideusmuskeln.

Vaccinet ska ej ges intradermalt eller intravenöst. Injicera ej intravaskulärt. Var aktsam, så att nålen ej penetrerar något blodkärl.

4.3 Kontraindikationer

Känd systemisk överkänslighetsreaktion mot någon komponent i Tetravac som anges i avsnitt 6.1 eller ett vaccin som innehåller samma substanser, eller mot kikhostevacciner (acellulärt eller helcellspertussis).

I likhet med andra vacciner ska vaccination med Tetravac uppskjutas vid fall av

- feber eller akut allvarlig sjukdom
- progressiv encefalopati
- encefalopati inom 7 dagar efter administrering av en föregående dos av ett vaccin som innehåller pertussisantigener (helcells- eller acellulära pertussisvacciner).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

- Eftersom varje dos kan innehålla spårmängder av glutaraldehyd, neomycin, streptomycin och polymyxin B bör försiktighet iaktas när vaccinet ges till personer som är överkänsliga mot dessa substanser.
- Vaccinets immunogenicitet kan reduceras av immunsuppressiv behandling eller av immunbrist. I sådana fall rekommenderas det att vaccinationen skjuts upp tills sjukdomen eller behandlingen är avslutad. Även om antikroppssvaret kan bli begränsat, rekommenderas vaccination av personer med kronisk immunbrist - såsom HIV-infektion.
- Om Guillain-Barrés syndrom eller brakialneurit har uppkommit efter tidigare vaccination med vaccin innehållande tetanustoxoid, måste beslutet att ge ett vaccin som innehåller tetanustoxoid baseras på ett noggrant övervägande av potentiella fördelarna och möjliga risker, till exempel om den primära immuniseringsplanen har slutförts eller inte. Vaccination är vanligtvis motiverat för spädbarn vilkas primära immuniseringsplaner är ofullständiga (dvs. färre än tre doser har givits).
- Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48-72 timmar ska beaktas när den primära vaccinationsserien ges till mycket prematura spädbarn (födda efter ≤ 28 graviditetsveckor) och särskilt för dem med tidigare känd immatur lungutveckling. Eftersom fördelen med vaccination är hög för denna spädbarnsgrupp ska vaccinationen inte nekas eller skjutas upp.
- Tetravac innehåller fenylalanin som kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU)
- Tetravac innehåller små mängder av etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

Försiktighetsmått vid användning

Får ej ges som intravaskulär injektion: se till att nålen inte penetrerar ett blodkärl.

- I likhet med alla injicerbara vacciner måste vaccinet administreras med försiktighet till personer med trombocytopeni eller blödningsrubbnings eftersom blödning kan uppstå efter en intramuskulär administrering hos dessa patienter.
- Innan administrering av en dos Tetravac måste vaccinnottagarens förälder eller vårdnadshavare tillfrågas om vaccinnottagarens personliga historik, familjehistorik och hälsostatus fram till helt nyligen, däribland tidigare immuniseringar, nuvarande hälsostatus och eventuella biverkningar efter tidigare immuniseringar.
- Synkope kan förekomma efter, eller till och med före, vaccinationen som en psykogen reaktion på nålsticket. Rutiner bör finnas på plats för att förebygga fall och skador och hantera synkope.
- Om någon av följande händelser har inträffat efter injektion av ett vaccin som innehåller en pertussis-komponent, ska ett beslut om att ge ytterligare doser av pertussis-innehållande vaccin övervägas noga:
 - Feber på ≥ 40 °C inom 48 timmar utan annan uppenbar orsak.
 - Kollaps eller chockliknande tillstånd (hypoton-hyporesponsiv episod) inom 48 timmar efter vaccinationen.
 - Otröstligt, ihållande gråtande som varat 3 timmar eller längre, och som uppkommit inom 48 timmar efter vaccinationen.
 - Kramper med eller utan feber som uppkommit inom 3 dagar efter vaccinationen.

- Innan någon biologisk produkt injiceras, måste den som ansvarar för administreringen vidta alla kända försiktighetsåtgärder för att förhindra allergiska eller andra reaktioner. I likhet med alla injicerbara vacciner måste lämplig medicinsk behandling och övervakning finnas snabbt tillgänglig om en sällsynt anafylaktisk reaktion skulle inträffa efter administrering av vaccinet.

Tetravac innehåller fenylalanin, etanol och natrium

Tetravac innehåller 12,5 mikrogram fenylalanin per 0,5 ml dos. Fenylalanin kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Tetravac innehåller 2 mg alkohol (etanol) per 0,5 ml dos. Den lilla mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Tetravac innehåller mindre än 1 mmol natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsårsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tetravac kan användas för beredning av frystorkat Act-HIB®-vaccin (*Haemophilus influenzae* typ b).

Tetravac kan administreras samtidigt som vacciner mot mässling-påssjuka-röda hund (MMR) och vattkoppor, på separata injektionsställen.

Med undantag för immunosuppressiv behandling (se avsnitt 4.4), har ingen kliniskt signifikant interaktion med andra behandlingar eller biologiska produkter rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant. Detta vaccin är endast avsett för pediatrikt bruk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna grupperas under frekvensrubriker enligt följande konvention:

- Mycket vanliga: $\geq 1/10$
- Vanliga: $\geq 1/100$ och $< 1/10$
- Mindre vanliga: $\geq 1/1000$ och $< 1/100$
- Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1000$
- Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$
- Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.
Baserat på spontanrapportering har dessa biverkningar i mycket sällsynta fall rapporterats efter kommersiell användning av Tetravac. Eftersom biverkningar rapporteras frivilligt från en population av oviss storlek, är det inte alltid möjligt att säkert uppskatta frekvensen eller fastställa ett orsakssamband med exponering för vaccinet.

I kliniska studier på barn som fått Tetravac administrerat ensamt eller samtidigt med Act-HIB som grundimmunisering inkluderade de vanligast rapporterade biverkningarna lokala reaktioner vid injektionsstället onormalt gråtande, anorexi och irritabilitet.

Dessa tecken och symptom inträffar vanligen inom 48 timmar efter vaccinationen och kan pågå i 48-72 timmar. De försvinner spontant utan att specifik behandling krävs.

Efter grundimmuniseringen tenderar frekvensen av reaktioner på injektionsstället att öka med booster dosen.

Tetravacs säkerhetsprofil skiljer sig inte signifikant mellan de olika åldersgrupperna. En del biverkningar såsom myalgi, sjukdomskänsla och huvudvärk är emellertid specifika för barn i åldern ≥ 2 år

Blodet och lymfsystemet

- *Ingen känd frekvens:*
 - Lymfadenopati

Immunsystemet

- *Ingen känd frekvens:*
 - Anafylaktiska reaktioner såsom ansiktsödem, Quinckeödem.

Metabolism och nutrition

- *Mycket vanliga:*
 - Anorexi (ätstörningar)

Psykiska störningar

- *Mycket vanliga:*
 - Nervositet (irritabilitet)
 - Onormalt gråtande
- *Vanliga:*
 - Insomni (sömnstörningar)
- *Mindre vanliga:*
 - Ihållande, otröstligt gråtande

Centrala och perifera nervsystemet

- *Mycket vanliga:*
 - Somnolens (dåsighet)
 - Huvudvärk
- *Ingen känd frekvens:*
 - Kramper med eller utan feber
 - Synkope.

Magtarmkanalen

- *Mycket vanliga:*
 - Kräkningar
- *Vanliga:*
 - Diarré

Muskuloskeletala systemet och bindväv

- *Mycket vanliga:*
 - Myalgi

Hud och subkutan vävnad

- *Ingen känd frekvens:*
 - Allergiliknande symptom såsom olika typers hudutslag, erytem och urtikaria

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- *Mycket vanliga:*
 - Rodnad vid injektionsstället
 - Smärta vid injektionsstället
 - Svullnad vid injektionsstället
 - Pyrexia (feber) ≥ 38 °C
 - Sjukdomskänsla
- *Vanliga:*
 - Förhårdnad vid injektionsstället
- *Mindre vanliga:*
 - Rodnad och svullnad ≥ 5 cm på injektionsstället
 - Pyrexia (feber) ≥ 39 °C
- *Sällsynt:*
 - Pyrexia > 40 °C (hög feber)
- *Ingen känd frekvens:*
 - Kraftiga reaktioner vid injektionsstället (>50 mm), inklusive omfattande svullnad i extremiteten från injektionsstället som sträcker sig över ena eller båda lederna, har rapporterats hos barn. Dessa reaktioner börjar inom 24–72 timmar efter vaccinationen, kan vara associerade med erytem, värme, ömhet eller smärta vid injektionsstället, och går spontant över inom 3–5 dagar. Risken förefaller vara beroende av antalet föregående doser av vaccin som innehåller acellulärt pertussisantigen, med en större risk efter den 4:e och 5:e dosen.

Hypotoniska-hyporesponsiva episoder har inte rapporterats efter vaccinering med Tetravac under kliniska studier men har rapporterats för andra kikhostevacciner.

Ödematösa reaktioner i det ena eller båda benen kan uppkomma efter vaccination med vacciner som innehåller *Haemophilus influenzae* typ b. Om denna reaktion uppkommer sker den huvudsakligen efter primära injektioner och observeras inom de första timmarna efter vaccination. Associerade symtom kan innefatta cyanos, rodnad, övergående purpura och häftig gråt. Alla reaktioner går över spontant utan sequela inom 24 timmar.

Ett sådant fall har rapporterats vid kliniska prövningar utförda med difteri-stelkramp-acellulärt pertussis-poliomyelitis-vaccin Tetravac administrerat samtidigt med konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin på två separata injektionsställen.

När Tetravac är indikerat för administrering till barn från 5 till 12 års ålder som en sen boosterdos, är reaktioner mot Tetravac hos barn i denna åldersgrupp mindre eller lika frekvent rapporterade som efter administrering av DTP-IPV (helcells-pertussis) respektive DT-IPV, vid samma ålder.

Det har förekommit mycket sällsynta fall av brakial neurit och Guillain-Barrés syndrom efter administrering av andra vacciner innehållandes tetanustoxoider.

Ytterligare information om speciella populationer:

Apné hos mycket prematura spädbarn (≤ 28 graviditetsveckor) (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan)

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea,
Biverkningsregistret,
PB 55,
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ej relevant

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinerade bakteriella och virala vacciner (difteri-pertussis-poliomyelitis-tetanus),

ATC-kod: J07CA02

Immunsvaret efter grundimmunisering

Immunogenicitetsstudier på spädbarn som fått tre doser av Tetravac från och med 2 månaders ålder har visat att alla (100 %) utvecklade en skyddande antikropps nivå ($\geq 0,01$ IE/ml) mot både difteri och tetanus antigen.

Vad gäller pertussis, uppnådde mer än 87 % av spädbarnen en fyrfaldig ökning av PT och FHA antikroppstitrar en till två månader efter slutförandet av grundimmuniseringen.

Minst 99,5 % av barnen hade antikroppstitrar över tröskelvärdet 5 (reciprok av spädningsvid seroneutralisation) efter immunisering mot poliovirus typ 1, 2 och 3 och ansågs skyddade mot polio.

I effektstudien i Senegal, med 3-dos vaccinationsprogram utan boostervaccinering, befanns skyddseffekten av detta acellulära pertussisvaccin vara lägre än Pasteur Mérieux helcellspertussisvaccin efter 18 månader. Dock påvisades lägre reaktogenicitet för det acellulära pertussisvaccinet i 2 kontrollerade kliniska studier, jämfört med samma helcellspertussisvaccin.

Immunsvaret efter boosterinjektion

Immunogenicitetsstudier på små barn i tvåårsåldern som erhållit en grundimmunisering på tre doser av Tetravac har visat höga antikropps svar mot alla komponenter efter att en fjärde dos givits (booster).

Studier på barn i åldern 12-24 månader som fått en grundimmunisering på 3 doser med helcellspertussisvacciner, DTP-IPV (Tetracoq) eller DTP-IPV-Act-HIB (Pentact-HIB/PENTACOQ) har visat att en boosterdos med Tetravac är säker och att alla de i vaccinet ingående komponenterna är immunogena.

Immunsvaret efter boosterinjektion hos individer i åldern 4 till 13 år:

I kliniska studier med Tetravac hos individer i åldern 4 till 13 år var boostersvaren på antigener för difteri, tetanus, poliovirus typ 1, 2 och 3 och pertussis höga och överskred seroprotektiva nivåer för

difteri ($\geq 0,1$ IU/ml), tetanus ($\geq 0,1$ IU/ml) och poliovirus typ 1, 2 och 3 (≥ 8 uttryckt som reciprok av spädning vid seroneutralisation).

I en studie som inkluderade individer i åldern 11 till 13 år visades anamnesticiska svar mot komponenter av tetanus, difteri och poliovirus.

Effekt och effektivitet vid skydd mot pertussis:

Vaccineffekten av antigenerna för acellulär pertussis (aP) i Tetravac mot den svåraste formen av WHO-definierad typisk pertussis (≥ 21 dagar av paroxysmal hosta) finns dokumenterad i en randomiserad dubbelblind studie på småbarn som fick en primär serie av 3 vaccindoser i ett land där pertussis förekommer i hög grad endemiskt (Senegal).

Förmågan hos aP-antigenerna i Tetravac att på lång sikt minska incidensen av pertussis och förhindra pertussis har påvisats i en 10 års nationell uppföljning av pertussis i Sverige med vaccinet Pentaxim/Pentavac.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

-

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Formaldehyd
- Fenoxietanol
- Etanol, vattenfri
- Medium 199 Hanks utan fenolrött [komplex blandning av aminosyror (däribland fenylalanin), mineralsalter, vitaminer och andra substanser (såsom glukos)]
- Ättiksyra, koncentrerad och/eller natriumhydroxid (för pH-justering)
- Vatten för injektionsvätskor

För adsorbent: se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8 °C)

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld endosspruta om 0,5 ml (glas) med kolv (av bromobutyl eller klorbutyl), fast nål och nålskydd (av elastomer).

Förfylld endosspruta om 0,5 ml (glas) med kolv (av bromobutyl eller klorbutyl) och spetskydd (av elastomer), utan nål.

Förfylld endosspruta om 0,5 ml (glas) med kolv (av bromobutyl eller klorbutyl) och spetskydd (av elastomer), med 1 separat nål (för varje spruta).

Förfylld endosspruta om 0,5 ml (glas) med kolv (av bromobutyl eller klorbutyl) och spetskydd (av elastomer), med 2 separata nålar (för varje spruta).

Förpackning om 1 eller 10 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och -typer att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För sprutor utan fasta nålar, bör nålen tryckas ordentligt fast i änden på den förfyllda sprutan och roteras 90 grader.

Omskakas före användning till en homogen vitgrumlig suspension.

Tetravac kan användas för att lösa upp frystorkat konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b vaccin (Act-HIB). Skaka om den färdigfyllda injektionssprutan, så att innehållet blir homogent. Tillsätt suspensionen till flaskan och skaka försiktigt om tills den frystorkade substansen är fullständigt upplöst. Suspensionen skall vara vitgrumlig efter upplösningen. Vaccinet ska injiceras omedelbart efter upplösningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13676

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 januari 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 13 juli 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.5.2022