

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tetravac, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta, acellulärt, komponent samt mot polio, inaktiverat, adsorberat.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Difteritoxoid ¹	ej mindre än 20 IE ^{2, 3} (30 Lf)
Tetanustoxoid ¹	ej mindre än 40 IE ^{3, 4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> -antigener	
Pertussistoxoid ¹	25 mikrogram
Filamentöst Hemagglutinin ¹	25 mikrogram
Poliovirus (inaktiverat) ⁵	
Typ 1 (Mahoney)	29 D-antigenenheter ⁶
Typ 2 (MEF-1)	7 D-antigenenheter ⁶
Typ 3 (Saukett)	26 D-antigenenheter ⁶

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

² Som nedre konfidensgräns (p = 0,95); medelvärde ej mindre än 30 IE

³ Eller motsvarande aktivitet som bestämts med en immunogenicitetsutvärdering

⁴ Som nedre konfidensgräns (p = 0,95)

⁵ Odlat på Veroceller

⁶ Dessa antigenmängder är strikt desamma som de som tidigare uttryckts som 40-8-32 D-antigenenheter, för virus typ 1, 2 respektive 3, när de mäts med en annan lämplig immunokemisk metod.

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

Hjälpämne med känd effekt

Fenylalanin.....12,5 mikrogram

(Se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Tetravac är en vitaktig, grumlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tetravac är avsett för grundvaccination och boostervaccination av spädbarn och barn från 2 månaders ålder mot difteri, tetanus, pertussis och poliomyelit.

Detta vaccin ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Grundvaccination och första boosterdos:

Grundvaccinationen består av 2 doser (med ett intervall av minst 2 månader) eller 3 doser (med ett intervall av minst 1 månad), följt av en boosterdos från 12 månaders ålder i enlighet med de officiella rekommendationerna.

Ytterligare boostervaccination:

En engångsdos för boostervaccination ska ges till individer i åldern 4 och upp till och med det 13:e levnadsåret i enlighet med de officiella rekommendationerna.

Administreringssätt

Tetravac ska injiceras intramuskulärt.

Administrering ska företrädesvis ske på den anterolaterala sidan av övre delen av låret på spädbarn och i deltoideusområdet på äldre barn.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

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 pertussisvacciner (acellulärt eller helcellspertussis).

- 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

Spårbarhet

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

Särskilda varningar före vaccination

- 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.
- Vaccination måste skjutas upp vid feber eller akut sjukdom.
- Om Guillain-Barrés syndrom eller brakialneurit har uppkommit efter tidigare administrering med vaccin innehållande tetanustoxoid, måste beslutet att ge ett vaccin som innehåller tetanustoxoid baseras på ett noggrant övervägande av potentiella fördelar och möjliga risker. Vaccination är vanligtvis motiverat för spädbarn vars grundvaccinationsscheman är ofullständiga (dvs. färre än tre doser har givits).
- 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.
- Vaccination ska föregås av en granskning av anamnesen (särskilt med avseende på tidigare vaccinationer och eventuella biverkningar) och en klinisk undersökning.
- Om någon av följande händelser har inträffat efter injektion av vaccin ska beslut om att ge ytterligare doser av pertussis-innehållande vaccin noggrant övervägas:
 - Feber på $\geq 40^{\circ}\text{C}$ inom 48 timmar utan annan uppenbar orsak.
 - Kollaps eller chockliknande tillstånd (hypotonisk-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.
- Tidigare feberkramper som inte är relaterade till en tidigare vaccination är inte en kontraindikation till vaccination.

I detta avseende är det särskilt viktigt att övervaka temperaturen under 48 timmar efter vaccination och att ge febernedsättande behandling regelbundet i 48 timmar.

Tidigare feberkramper som inte är relaterade till en tidigare vaccination ska bedömas av en specialist innan vaccinationsbeslutet fattas.

Om ödematösa reaktioner uppkommer i de nedre extremiteterna efter injektion av ett *Haemophilus influenzae* typ b-innehållande vaccin ska de två vaccinerna, difteri-tetanus-pertussis-poliomyelitisvaccinet och det konjugerade *Haemophilus influenzae* typ b-vaccinet, administreras vid två separata injektionsställen och på två olika dagar.

Särskilda populationer

- Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48–72 timmar ska beaktas när grundvaccinationsserien ges till mycket prematura spädbarn (födda efter ≤ 28 graviditetsveckor) och särskilt till dem med tidigare känd immatur lungutveckling. Eftersom fördelen med vaccination är stor för denna spädbarnsgrupp ska vaccinationen inte nekas eller skjutas upp.

Försiktighetsmått vid användning

- Får ej injiceras intravaskulärt. Får ej injiceras intradermalt.
- I likhet med alla injicerbara vacciner måste Tetravac administreras med försiktighet till personer med trombocytopeni eller blödningsrubbnings rubbning eftersom blödning kan uppstå efter en intramuskulär administrering hos dessa patienter.
- 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.
- I likhet med alla injicerbara vacciner måste lämplig medicinsk behandling finnas snabbt tillgänglig och noggrann övervakning genomföras 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 (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Detta vaccin kan administreras samtidigt eller i kombination med det konjugerade *Haemophilus influenzae* typ b-vaccinet (Act-HIB), se avsnitt 4.8.

Detta vaccin kan administreras samtidigt som vacciner mot mässling-påssjuka-röda hund (MPR), vattkoppor eller hepatit B, på separata injektionsställen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I tre kliniska studier vaccinerades över 2 800 spädbarn med Tetravac samtidigt med Act-HIB på ett eller två injektionsställen.

Över 8 400 doser administrerades som en grundvaccinationsserie och de vanligaste rapporterade reaktionerna inkluderade: irritabilitet (20,2 %), lokala reaktioner vid injektionsstället såsom rodnad > 2 cm (9 %) och förhårdnad > 2 cm (12 %). Dessa tecken och symtom inträffar vanligen inom 48

timmar efter vaccinationen och kan pågå i 48-72 timmar. De försvinner spontant utan att specifik behandling krävs.

Efter grundvaccinationen 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

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna grupperas under frekvensrubriker enligt följande konvention:

- Mycket vanliga: $\geq 1/10$
- Vanliga: $\geq 1/100, < 1/10$
- Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000, < 1/100$
- Sällsynta: $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
- Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$
- Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Tabell 1: Biverkningar från kliniska prövningar och övervakning efter marknadsföring

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktiska reaktioner såsom ansiktsödem, Quinckes ödem
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit (ätstörningar)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Nervositet (irritabilitet) Onormalt gråtande
	Vanliga	Sömnlöshet (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
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Allergiliknande symtom såsom olika typers hudutslag, erytem och urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Rodnad vid injektionsstället Smärta vid injektionsstället Svullnad vid injektionsstället

		Pyrexia (feber) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Sjukdomskänsla
	Vanliga	Förhårdnad vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Rodnad och svullnad $\geq 5\text{ cm}$ vid injektionsstället Pyrexia (feber) $\geq 39^{\circ}\text{C}$
	Sällsynta	Pyrexia (feber) $> 40^{\circ}\text{C}$
	Ingen känd frekvens	Kraftiga reaktioner vid injektionsstället ($> 50\text{ mm}$), inklusive omfattande svullnad i extremiteten från injektionsstället som sträcker sig över ena eller båda lederna.*

*Dessa reaktioner börjar inom 24–72 timmar efter vaccinationen, kan vara associerade med symtom som erytem, värme, ömhet eller smärta vid injektionsstället och går spontant över inom 3–5 dagar.

Risken verkar bero på antalet föregående doser av acellulära pertussis-innehållande vacciner, med en högre risk efter den fjärde och femte dosen.

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 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.

Denna reaktion kan inträffa när Tetravac och konjugerat *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

När Tetravac är indikerat för administrering till barn från 4 och upp till och med det 13 levnadsåret 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.

Möjliga biverkningar

(dvs. de har inte rapporterats direkt med Tetravac, utan med andra vacciner som innehåller en eller flera av de antigena beståndsdelarna i Tetravac):

- Det har förekommit fall av brakialneurit och Guillain-Barrés syndrom efter administrering av ett vaccin innehållande tetanustoxoider.
- Apné hos mycket prematura spädbarn (födda ≤ 28 graviditetsveckor) (se avsnitt 4.4).
- Hypotoniska-hyporesponsiva episoder.

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)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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

Verkningsmekanism:

Skydd efter vaccination bildas genom induktion av neutraliserande antikroppar mot difteri-tetanus-pertussis-poliomyelitisvaccinet.

För difteri, tetanus och polio finns det fastställda skyddskorrelat som utvärderades i de kliniska studierna (*se nedan*). Mekanismen för skydd mot pertussis är inte klarlagd. Effekten av de acellulära pertussisantigener som finns i Tetravac visades dock i en studie i Senegal (*se Effekt och effektivitet vid skydd mot pertussis*).

Immunsvaret efter grundvaccination

Immunogenicitetsstudier har visat att alla spädbarn (100 %) som vaccinerats med tre doser vaccin från 2 månaders ålder utvecklade en skyddande antikropptiter ($> 0,01$ IE/ml) mot både difteri och tetanus antigen.

Vad gäller pertussis, uppnådde mer än 87 % av spädbarnen en fyrfaldig ökning av PT och FHA antikropptiter en till två månader efter slutförandet av en grundvaccination med tre doser.

Efter grundvaccination hade minst 99,5 % av barnen seroprotektiva antikropptitrar mot poliovirus typ 1, 2 och 3 (≥ 5 uttryckt som reciprok av spädning vid seroneutralisation) och ansågs skyddade mot polio.

Immunsvaret efter boosterinjektion

Efter den första booster dosen (16–18 månader) utvecklade alla småbarn skyddande antikroppar mot difteri ($> 0,1$ IE/ml), tetanus ($> 0,1$ IE/ml) och 87,5 % mot poliomyelitvirus (≥ 5 , uttryckt som reciprok av spädning vid seroneutralisation).

Serokonversionsfrekvensen hos pertussis-antikroppar (titrar högre än fyra gånger titrarna före vaccination) är 92,6 % för PT och 89,7 % för FHA.

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 anamnestic 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

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ej relevant.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

För adsorbent: se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom det konjugerade *Haemophilus influenzae* typ b-vaccinet [Act-HIB] – se avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld endosspruta om 0,5 ml (typ 1 glas) med kolvpropp (av bromobutyl eller klorbutyl), fast nål och nålskydd (av elastomer).

Förfylld endosspruta om 0,5 ml (typ 1 glas) med kolvpropp (av bromobutyl eller klorbutyl) och spetsskydd (av elastomer), utan nål.

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

Förfylld endosspruta om 0,5 ml (typ 1 glas) med kolvpropp (av bromobutyl eller klorbutyl) och spetsskydd (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 monterade nålar ska den separata nålen fästas ordentligt på sprutan och vridas en fjärdedels varv.

Omskakas före injektion tills en homogen vitaktig, grumlig suspension erhålls.

Suspensionen ska inspekteras visuellt före administrering. Om främmande partiklar och/eller fysikaliska förändringar observeras ska den förfyllda sprutan kasseras.

Tetravac kan administreras genom beredning av Act-HIB-vaccinet (*Haemophilus influenzae* typ b-konjugat) enligt följande:

Skaka den förfyllda sprutan tills innehållet blir homogent och bered lösningen genom att injicera suspensionen av det kombinerade vaccinet mot difteri, tetanus, pertussis (acellulärt) och poliomyelit i injektionsflaskan med pulvret av det konjugerade *Haemophilus* typ b-vaccinet.

- Skaka injektionsflaskan försiktigt tills pulvret har lösts upp fullständigt. Efter beredning är det normalt att suspensionen är vitaktig och grumlig.
- Dra omedelbart upp den beredda suspensionen i sprutan.
- Den vitaktiga, grumliga suspensionen ska användas omedelbart efter beredning och omskakas före injektion.
- Efter beredning och uppdragning i sprutan kan suspensionen se ut att separeras i en genomskinlig fas och en gelliknande fas.

I så fall ska sprutan igen omskakas kraftigt före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13464

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

2025-01-01