

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tetravac, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
Kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä (soluton, komponentti) ja polio (inaktivoitu) -rokote
(adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Difteriatoksoidi ¹	vähintään 20 IU ^{2,3} (30 Lf)
Tetanustoksoidi ¹	vähintään 40 IU ^{3,4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> -antigeenit	
Pertussistoksoidi ¹	25 mikrog
Filamenttihemagglutiniini ¹	25 mikrog
Poliovirus (inaktivoitu) ⁵	
Tyyppi 1 (Mahoney)	29 D-antigeeniyksikköä ⁶
Tyyppi 2 (MEF-1)	7 D-antigeeniyksikköä ⁶
Tyyppi 3 (Saukett)	26 D-antigeeniyksikköä ⁶

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

² Alempi luottamusraja (p = 0,95); keskiarvo vähintään 30 IU

³ Tai vastaava immunogeenisyyden arvioinnilla määritetty aktiivisuus

⁴ Alempi luottamusraja (p = 0,95)

⁵ Viljelty Vero-soluissa

⁶ Nämä antigeenimäärät ovat täsmälleen samat kuin aiemmin ilmaistut määrät
40 D-antigeeniyksikkönä (virustyyppi 1), 8 D-antigeeniyksikkönä (virustyyppi 2) ja
32 D-antigeeniyksikkönä (virustyyppi 3) toisella sopivalla immunokemiallisella menetelmällä
mitattuna.

Rokote saattaa sisältää jäämiä seuraavista aineista, joita käytetään rokotteen valmistuksessa:
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, esitäytetty ruisku.

Tetravac on vaalea, samea suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tetravac on tarkoitettu vähintään 2 kuukauden ikäisten pikkulasten ja lasten perus- ja tehosterokotukseen kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää ja poliota vastaan.

Tämän rokotteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Perusrokotus ja ensimmäinen tehoste:

Perusrokotus koostuu 2 rokoteannoksesta (jotka annetaan vähintään 2 kuukauden välein) tai 3 rokoteannoksesta (jotka annetaan vähintään 1 kuukauden välein), joiden jälkeen annetaan tehosteannos 12 kuukauden iästä alkaen, virallisten suositusten mukaisesti.

Lisätehosterokotus:

4–13-vuoden iässä on annettava yksi tehosteannos virallisten suositusten mukaisesti.

Antotapa

Tetravac-rokote annetaan lihakseen.

Rokote annetaan pikkulapsille mieluiten reiden etulateraaliosaan ja vanhemmille lapsille olkavarteen.

Varotoimet, joihin on ryhdyttävä ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Tiedossa oleva systeeminen yliherkkyysoireyhtymä jollekin Tetravac-rokotteen aineosalle (lueteltu kohdassa 6.1), rokotteelle, joka sisältää samoja aineita, tai hinkuyskärörokotteelle (soluton tai kokosoluhinkuyskärökote).

- Etenevä enkefalopatia
- Seitsemän päivän kuluessa ilmaantuva enkefalopatia minkä tahansa aikaisemman hinkuyskääntigeenejä sisältäneen rokotuksen jälkeen (kokonaisia soluja sisältäneet tai soluttomat hinkuyskärörokotteet)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Rokotusta edeltävät erityisvaroitukset

- Koska jokainen rokoteannos voi sisältää mittaamattoman pieniä määriä glutaraldehydiä, neomysiiniä, streptomysiiniä ja polimyksiini B:tä, on oltava varovainen, kun rokotetaan henkilöitä, jotka ovat yliherkkiä edellä mainituille aineille.
- Jos rokotettavalla on kuumetta tai akuutti sairaus, rokotusta on lykättävä.
- Jos rokotettava on aikaisemmin annetun tetanustoksoidia sisältäneen rokotteen jälkeen saanut Guillain–Barrén oireyhtymän tai brakiaalisen neuriitin, on arvioitava tarkoin tetanustoksoidia sisältävän rokotteen antamiseen liittyvät mahdolliset hyödyt ja riskit. Rokotus on yleensä aiheellinen pikkulapsille, joiden perusrokotusohjelma on kesken (ts. on annettu vähemmän kuin kolme annosta).
- Immunosuppressiivinen hoito tai immuunivajavuus voi heikentää Tetravac-rokotteen immunogeenisuutta. On suositeltavaa siirtää rokotusta, kunnes tällainen hoito tai sairaus on ohi. Kroonista immuunivajavuutta, kuten HIV-infektiota, sairastavien potilaiden rokottamista kuitenkin suositellaan, vaikka vasta-ainemuodostus saattaa olla rajallista.

- Ennen rokotusta on seulottava rokotettavan henkilön sairaushistoria (etenkin rokotusanamneesin ja mahdollisten haittatapahtumien suhteen) ja tehtävä lääkärintarkastus.
- Hinkuyskäkomponentin sisältävän rokotteen lisäännosten antamista tulee harkita erittäin huolellisesti, jos jonkin seuraavista tapahtumista tiedetään liittyneen ajallisesti hinkuyskäkomponentin sisältäneen rokotteen antamiseen:
 - $\geq 40,0$ °C:n kuume, jolle ei tiedetä muuta syytä, 48 tunnin sisällä rokotuksesta
 - tajunnanmenetys 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.
- Aiemmat kuume-kouristukset, jotka eivät liity aiempiin rokoteinjektioihin, eivät ole rokotuksen vasta-aihe.

Tällöin on erityisen tärkeää seurata kehon lämpötilaa rokotusta seuraavien 48 tunnin aikana ja antaa kuumelääkettä säännöllisesti 48 tunnin ajan.

Jos potilaalla on aiemmin ollut kuume-kouristuksia, jotka eivät liity aiempiin rokoteinjektioihin, erikoislääkärin on arvioitava tilanne ennen rokotuspäätöksen tekemistä.

Jos potilaan alaraajoissa on esiintynyt rokotuksen jälkeen turvotusta *Haemophilus influenzae* tyyppi b -komponentin sisältävän rokotteen pistämisen jälkeen, nämä kaksi rokotetta (kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- ja poliorokote ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokote) on annettava eri injektiokohtiin ja eri päivinä.

Erityisryhmät

- Hengityskatkoksen mahdollinen riski ja respiratorisen monitoroinnin tarve 48–72 tunnin ajan on otettava huomioon, kun perusrokotesarjaa 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.

Käyttöön liittyvät varotoimet

- Älä injektioi rokotetta verisuoneen. Älä injektioi rokotetta ihon sisään.
- Kaikkien muiden injektiona annettavien rokotteiden tavoin myös Tetravac-rokotteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta henkilöille, joilla on trombosytopeniaa tai verenvuotohäiriöitä, koska lihakseen annettava injektio saattaa aiheuttaa näille potilaille verenvuotoa.
- 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.
- Kuten aina injektoitavia rokotteita käytettäessä, sopivaa lääkettä pitää olla helposti saatavilla ja tarkka seuranta on tarpeen rokotusta seuraavien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden 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 fenyyliketoniauria (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 (23 mg) natriumia per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämä rokote voidaan antaa samanaikaisesti tai yhdistelmänä *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokotteen (Act-HIB) kanssa, ks. kohta 4.8.

Tämä rokote voidaan antaa samanaikaisesti tuhkarokko-vihurirokko-sikotautirokotteen (MPR) ja myös vesirokkokomponentin sisältävien rokotteiden tai hepatiitti B -rokotteen kanssa. Rokotteet on annettava eri pistoskohtiin.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Ei oleellinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa yli 2 800 pikkulasta sai Tetravac-rokotteen samanaikaisesti Act-HIB-rokotteen kanssa yhteen tai kahteen injektiokohtaan.

Yli 8 400 annosta annettiin perusrokotussarjana, ja yleisimmin ilmoitettuja reaktioita olivat ärtyneisyys (20,2 %) ja injektiokohdan paikalliset reaktiot kuten yli 2 cm:n kokoinen punoitus (9 %) tai yli 2 cm:n kokoinen kovettuma (12 %).

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, sairautentunnetta ja päänsärkyä esiintyy erityisesti 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla.

Haittavaikutustaulukko

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: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittatapahtumat
Veri ja imukudos	Tuntematon	Lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktiset reaktiot kuten kasvojen turvotus ja Quincken edeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus (syömisen ongelmat)
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Hermostuneisuus (ärtyneisyys)
	Yleinen	Epänormaali itku
	Melko harvinainen	Unettomuus (unihäiriöt)
Hermosto	Hyvin yleinen	Pitkittänyt lohduuton itku
		Uneliaisuus Päänsärky

	Tuntematon	Kouristukset, joihin liittyy tai ei liity kuumetta Pyörtyminen
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu
	Yleinen	Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Allergiatyyppiset oireet, kuten erilaiset ihottumat, eryteema ja urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Punoitus injektiokohdassa Kipu injektiokohdassa Turvotus injektiokohdassa Kuume ≥ 38 °C Yleinen sairaudentunne
	Yleinen	Kovettuma injektiokohdassa
	Melko harvinainen	Punoitus ja turvotus ≥ 5 cm laajuisella alueella injektiokohdan ympärillä Kuume ≥ 39 °C
	Harvinainen	Kuume > 40 °C
	Tuntematon	Laajat (> 50 mm) pistoskohdan reaktiot, mukaan lukien raajan laaja-alainen turvotus, 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 häviävät itsestään 3–5 päivän kuluessa. Riski näyttää riippuvan aikaisempien solutonta hinkuuskäkomponenttia sisältävien rokoteannosten määrästä, ja riski kasvaa neljännessä ja viidennestä annoksesta alkaen.

Toisessa tai molemmissa alaraajoissa saattaa esiintyä rokotuksen jälkeen turvotusta, jos rokote sisältää *Haemophilus influenzae* -tyyppi b -komponentin. Tällainen mahdollinen reaktio ilmenee 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.

Tämä reaktio saattaa ilmetä, kun Tetravac-rokote annetaan samanaikaisesti *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokotteen kanssa (ks. kohta 4.5).

Kun Tetravac-rokote annetaan 4–13-vuotiaille lapsille tehosterokotteena, reaktioita Tetravac-rokotteelle raportoidaan vähemmän tai saman verran kuin annettaessa samalle ikäryhmälle kokosoluhinkuuskärokotetta sisältävää DTP-IPV-rokotetta tai DT-IPV-rokotetta.

Mahdolliset häiritsevät tapahtumat

(häiritsevät tapahtumat, joita ei ole ilmoitettu nimenomaan Tetravac-rokotteen käytön yhteydessä, vaan sellaisten muiden rokotteiden käytön yhteydessä, jotka sisältävät yhtä tai useampaa samaa antigeeniainiosaa kuin Tetravac):

- Guillain–Barrén oireyhtymä ja brakiaalinen neuriitti, joita on ilmoitettu tetanustoksoidia sisältäneen rokotteen antamisen jälkeen
- hengityskatkokset hyvin pienillä keskosilla (syntyneet raskausviikolla 28 tai aiemmin) (ks. kohta 4.4).
- hypotonis-hyporesponsiiviset kohtaukset.

Epäillyistä häiritsevä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritsevä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritsevä vaikutuksista 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

Vaikutusmekanismi:

Rokotuksen jälkeisen suojan saa aikaan neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- ja poliorokotteelle. Kurkkumädän, jäykkäkourituksen ja polion osalta on määritetty suojan korrelaatit, joita arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa (*ks. jäljempänä*). Hinkuyskää vastaan muodostuvan suojan mekanismeja ei tunneta hyvin. Tetravac-rokotteen sisältämien soluttomien hinkuyskäantigeenien teho on kuitenkin osoitettu Senegalissa toteutetussa tutkimuksessa (*Ks. Teho ja vaikuttavuus hinkuyskää vastaan*).

Immuunivaste peruserokotuksen jälkeen:

Vasta-ainetutkimuksissa kaikille pikkulapsille (100 %), jotka saivat kolme rokoteannosta 2 kuukauden iästä alkaen, kehittyi vasta-ainesuoja sekä kurkkumätää että jäykkäkouristusta vastaan (vasta-ainetitteri seerumissa > 0,01 IU/ml).

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

Peruserokotussarjan saamisen jälkeen vähintään 99,5 %:lle lapsista kehittyi seroprotektiiviset vasta-ainetitterit poliovirustyyppiä 1, 2 ja 3 vastaan (≥ 5 ilmaistuna seerumin neutralisaatiotestin laimennoksen käänteislukuna), ja heillä saavutettiin riittävä suoja poliota vastaan.

Immuunivaste tehosterokotuksen jälkeen:

Ensimmäisen (16–18 kuukauden iässä annetun) tehosteannoksen jälkeen kaikille lapsille kehittyi suojaavia vasta-aineita kurkkumätää (> 0,1 IU/ml) ja jäykkäkouristusta (> 0,1 IU/ml) vastaan, ja 87,5 %:lle lapsista polioviruksia vastaan (≥ 5 ilmaistuna seerumin neutralisaatiotestin laimennoksen käänteislukuna).

Hinkuyskävasta-aineiden serokonversioluku (yli nelinkertaiset titterit rokotusta edeltäviin tittereihin verrattuna) on PT-vasta-aineiden osalta 92,6 % ja FHA-vasta-aineiden osalta 89,7 %.

Immuunivasteet tehosterokotuksen jälkeen 4–13-vuotiailla:

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa 4–13-vuotiaat saivat Tetravac-rokotetta, tehostevasteet kurkkumädän, jäykkäkourituksen, 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 anamnesticiset vasteet jäykkäkouristus-, kurkkumätä- ja polioviruskomponenteille.

Teho ja vaikuttavuus hinkuyskää vastaan:

Tetravac-rokotteen soluttomien hinkuyskäntigeenien (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 endeemisenä (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

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei oleellinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Adsorbentti: ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokotetta (Act-HIB), ks kohta 6.6.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

0,5 ml:n esitäytetty kerta-annosruisku (tyypin 1 lasia), jossa mäntätulppa (bromobutyylia tai klorobutyylia), kiinteä neula ja neulan suoju s (elastomeeria).

0,5 ml:n esitäytetty kerta-annosruisku (tyypin 1 lasia), jossa mäntätulppa (bromobutyylia tai klorobutyylia) ja kärkisuoju s (elastomeeria), ilman neulaa.

0,5 ml:n esitäytetty kerta-annosruisku (tyypin 1 lasia), jossa mäntätulppa (bromobutyylia tai klorobutyylia) ja kärkisuoju s (elastomeeria), ja 1 erillinen neula (jokaista ruiskua kohti).

0,5 ml:n esitäytetty kerta-annosuisku (tyypin 1 lasia), jossa mäntätulppa (bromobutyyliä tai klorobutyyliä) ja kärkisuojuus (elastomeeria), ja 2 erillistä neulaa (jokaista ruiskua kohti).

Pakkauskoot: 1 tai 10 kpl.

Kaikkia pakkauskokoja- ja tyyppisiä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämistä ja muuta käsittelyä varten

Käytettäessä ruiskua, jossa ei ole kiinteää neulaa, erillinen neula on sovittava tiukasti ruiskuun kääntäen sitä neljänneskierroksen.

Ravista ennen injektion antoa, kunnes suspensio on homogeeninen, samea ja väriltään vaalea.

Suspensio on tarkistettava silmämääräisesti ennen rokotteen antoa. Jos siinä on hiukkasia ja/tai sen ulkonäössä havaitaan muutoksia, esitäytetty ruisku on hävitettävä.

Tetravac voidaan antaa käyttämällä sitä Act-HIB-rokotteen (*Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokote) käyttökuntoon saattamiseen seuraavasti:

Ravista esitäytettyä ruiskua, kunnes sen sisältö on homogeenista, ja saata liuos käyttökuntoon. Tämä tapahtuu injektoimalla suspensio, jossa on kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, soluton hinkuyskä- ja polioyhdistelmärokotetta, injektiopulloon, jossa on *Haemophilus* tyyppi b -konjugaattirokotetta.

- Ravista injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on täysin liennut. On normaalia, että suspensio on käyttökuntoon saattamisen jälkeen vaaleaa ja sameaa.
- Vedä käyttökuntoon saatettu suspensio välittömästi ruiskuun.
- Vaalea, samea suspensio on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ja sitä on ravistettava ennen injektoimista.
- Kun suspensio on saatettu käyttökuntoon ja vedetty ruiskuun, sen erottuminen läpinäkyväksi faasiksi ja geelimäiseksi faasiksi on mahdollista.

Tässä tapauksessa ruiskua on ravistettava uudelleen voimakkaasti ennen rokotteen antoa.

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

26.04.2024

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 IU ^{2,3} (30 Lf)
Tetanustoxoid ¹	ej mindre än 40 IU ^{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 IU

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 riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 riktlinjerna.

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.

Administreringsätt

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 ≥ 40 °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 den 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 (MMR), 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	Anorexi (ätstörningar)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Nervositet (irritabilitet) Onormalt gråtande
	Vanliga	Sömlöshet (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	Allergiliktande 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) ≥ 38 °C Sjukdomskänsla
	Vanliga	Förhårdnad vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Rodnad och svullnad ≥ 5 cm vid injektionsstället Pyrexia (feber) ≥ 39 °C
	Sällsynta	Pyrexia (feber) > 40 °C
	Ingen känd frekvens	Kraftiga reaktioner vid injektionsstället (> 50 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 till 13 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.

Eventuella 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)

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

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-definerad 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 spetskydd (av elastomer), utan nål.

Förfylld endosspruta om 0,5 ml (typ 1 glas) med kolvpropp (av bromobutyl eller klorbutyl) och spetskydd (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 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 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, acellulär pertussis 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 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

26.04.2024