

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tetravac injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylte sprøyter

Vaksine mot difteri, tetanus, kikhoste (acellulær, komponent) og poliomyelitt (inaktivert), (adsorbert).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En dose (0,5 ml) inneholder:

Difteritoksoid ¹	ikke mindre enn 20 IE ^{2,3} (30 Lf)
Tetanustoksoid ¹	ikke mindre enn 40 IE ^{3,4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> antigener	
Pertussistoksoid ¹	25 mikrogram
Filamentøst hemagglutinin ¹	25 mikrogram
Poliovirus (inaktivert) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 D-antigenenheter ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 D-antigenenheter ⁶
Type 3 (Saukett)	26 D-antigenenheter ⁶

¹ Adsorbert på hydrert aluminiumhydroksid (0,3 mg Al³⁺)

² Som nedre konfidensgrense (p = 0,95) og ikke mindre enn 30 IE som gjennomsnittsverdi

³ Eller tilsvarende aktivitet bestemt ved immunogenisitetsevaluering

⁴ Som nedre konfidensgrense (p = 0,95)

⁵ Dyrket på Vero-celler

⁶ Disse antigenmengdene er akkurat de samme som de som tidligere ble uttrykt som 40-8-32 D-antigenenheter for henholdsvis virus type 1, 2 og 3, ved måling med en annen passende immunkjemisk metode.

Vaksinen kan inneholde spor av glutaraldehyd, neomycin, streptomycin og polymyxin B som er brukt i forbindelse med tilvirkningsprosessen (se pkt. 4.4).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Fenylalanin 12,5 mikrogram
(se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Hvitaktig og uklar suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Tetravac er indisert til primær- og boostervaksinasjon mot difteri, stivkrampe, kikhoste og poliomyelitt hos spedbarn og barn fra 2 måneders alder.

Bruk av denne vaksinen skal være i henhold til nasjonale retningslinjer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tetravac (DTaP-IPV) er en formulering med fullt antigeninnhold.

Dosering

Primærvaksinasjon:

Primærvaksinasjon består av 2 doser (med intervall på minst 2 måneder) eller 3 doser (med intervaller på minst 1 måned) i henhold til nasjonale retningslinjer.

Boostervaksinasjon:

Dersom primærvaksinasjonen administreres i alderen mellom 2 til 6 måneder bør det gis en fjerde dose i form av 1 injeksjon i løpet av andre leveår.

For alle vaksinasjonsregimer bør 1 dose boosterinjeksjon administreres i alderen mellom 4 til og med 13 år. Boosterdoser i aldersgruppen 4 til og med 13 år gis i henhold til nasjonale retningslinjer.

Ved primærvaksinasjon og første boosterdose kan denne vaksinen administreres ved å rekonstituere Act-HIB (konjugert *Haemophilus influenzae* tyb b-vaksine) eller administreres samtidig med denne vaksinen, men på to forskjellige injeksjonssteder.

Administrasjonsmåte

Tetravac skal settes intramuskulært. Injeksjonen skal fortrinnsvis settes på yttersiden av den øverste delen av låret hos spedbarn og i det deltoide området hos eldre barn.

Forsiktighetsregler som må tas før håndtering eller administrering av legemidlet

For instruksjoner om håndtering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent systemisk overfølsomhetsreaksjon overfor innholdsstoffene i Tetravac listet opp i pkt. 6.1 eller en vaksine som inneholder de samme stoffene, eller overfor kikhostevaksiner (acellulær eller helcelle kikhoste).

- utvikling av encefalopati.
- encefalopati innen 7 dager etter injeksjon av en tidligere dose med en vaksine som inneholder kikhosteantigen (helcelle eller acellulær kikhostevaksiner).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Spesielle advarsler før immunisering

- Fordi hver dose kan inneholde ikke-målbare spormengder av glutaraldehyd, neomycin, streptomycin og polymyksen B, må det utvises forsiktighet ved vaksinasjon av personer som er overfølsomme overfor noen av disse stoffene.
- Vaksineringsmåte må utsettes ved tilfeller av febril eller akutt sykdom.
- Hvis Guillian-Barré-syndrom eller brakiell nevritt har inntruffet etter tidligere vaksinasjon med vaksine som inneholdt tetanustoksoid, skal avgjørelsen om å gi vaksine som inneholder tetanustoksoid baseres på nøye overveielse av potensiell nytte og mulig risiko av vaksinasjon. Vaksinasjon er vanligvis berettiget for spedbarn som ikke har fullført primær vaksinasjonsregime (dvs. færre enn tre administrerte doser).
- Immunogeniteten til Tetravac kan reduseres ved immunsuppressiv behandling eller ved nedsatt immunforsvar. I slike tilfeller bør vaksinasjonen utsettes til bedring av sykdommen eller til behandlingen er fullført. Det anbefales vaksinasjon ved kronisk nedsatt immunforsvar, slik som hiv-infeksjon, selv om antistoffresponsen kan være begrenset.

- Før vaksinasjon må medisinsk historikk gjennomgås (særlig med tanke på vaksinasjonshistorikk og tilfeller av uheldige hendelser) og klinisk undersøkelse utføres.
- Dersom noen av følgende hendelser har oppstått i tidsmessig forhold etter tidligere injeksjon av vaksine som inneholder en kikhostekomponent, må beslutningen om å gi ytterligere doser med vaksine som inneholder en kikhostekomponent overveies nøye:
 - Feber på $\geq 40^{\circ}\text{C}$ innen 48 timer uten annen identifiserbar årsak,
 - Kollaps eller sjokklignende tilstand (hypotonisk-hyporesponsiv episode) innen 48 timer etter vaksinasjon,
 - Vedvarende, utrøstelig gråt i ≥ 3 timer, som oppstår innen 48 timer etter vaksinasjon.
 - Kramper med eller uten feber, som oppstår innen 3 dager etter vaksinerings.
- Historie med febrile krampeanfall som ikke er forbundet med tidligere vaksineinjeksjon er ikke en kontraindikasjon for vaksinerings.

I denne forbindelse er det særlig viktig å overvåke temperaturen i løpet av de 48 timene etter vaksinerings, og gi febernedsettende behandling regelmessig i 48 timer.

En historie med febrile krampeanfall som ikke er forbundet med tidligere vaksineinjeksjon bør vurderes av en spesialist før avgjørelse om vaksinerings.

Ved tilfeller av ødematøse reaksjoner i nedre ekstremiteter etter injeksjon med vaksiner som inneholder *Haemophilus influenzae* type b, bør de to vaksinene, difteri-stivkrampe-kikhoste-poliomyelitt-vaksine og konjugert *Haemophilus influenzae* type b-vaksine, administreres på to separate injeksjonssteder på to forskjellige dager.

Spesielle populasjoner:

- Den potensielle risikoen for apné og behovet for respiratorisk overvåking i 48-72 timer bør vurderes ved administrering av primærvaksinasjonsserie hos svært premature spedbarn (født ≤ 28 . uke i graviditeten), spesielt de med tidligere respiratorisk umodenhet. Siden fordelene med vaksinasjon er høy for denne gruppen spedbarn, bør vaksinasjonen gjennomføres og ikke holdes tilbake eller utsettes.

Forsiktighetsregler for bruk

- Skal ikke injiseres intravaskulært: Skal ikke injiseres intradermalt.
- Som med alle injiserbare vaksiner, må Tetravac gis med forsiktighet til personer med trombocytopeni eller en blødningssykdom, da det kan oppstå blødning etter intramuskulær injeksjon hos slike pasienter.
- Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før en vaksinasjon, som en psykisk respons på nålestikket. Det skal foreligge prosedyrer for å forhindre fall og personskader og for å håndtere synkope.
- Som med alle injiserbare vaksiner må egnet medisinsk behandling alltid være tilgjengelig, og nøye overvåking gjøres ved tilfeller av sjeldne anafylaktiske reaksjoner som kan oppstå etter injeksjon av vaksinen.

Tetravac inneholder fenylalanin, etanol og natrium

Tetravac inneholder 12,5 mikrogram fenylalanin i hver 0,5 ml dose. Fenylalanin kan være skadelig for personer med PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.

Tetravac inneholder 2 mg alkohol (etanol) i hver 0,5 ml dose. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Tetravac inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Denne vaksinen kan administreres samtidig eller i kombinasjon med konjugert *Haemophilus influenzae* type b-vaksine (Act-HIB), se pkt. 4.8.

Denne vaksinen kan gis samtidig som MMR-vaksine (meslinger-kusma-røde hunder), vaksine mot varicella eller HepB-vaksine, på forskjellige injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Vaksinering med Tetravac, samtidig med Act-Hib på én eller to injeksjonssteder, ble utført i tre kliniske studier hos 2 800 spedbarn. Over 8 400 doser ble administrert som primærserier, og de hyppigste rapporterte reaksjonene inkluderte: irritabilitet (20,2 %), lokale reaksjoner på injeksjonsstedet som rødhet > 2 cm (9 %) og indurasjon > 2 cm (12 %). Disse reaksjonene inntraff vanligvis innen 48 timer etter vaksinasjon og kunne vedvare 48-72 timer. De forsvant av seg selv uten at spesifikk behandling var nødvendig. Etter primærserien synes hyppigheten av reaksjoner på injeksjonsstedet å øke med booster dosen.

Tetravacs sikkerhetsprofil avviker ikke signifikant mellom aldersgruppene, men noen bivirkninger som myalgi, malaise og hodepine er spesifikke for barn ≥ 2 år.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er rangert under frekvensoverskrifter etter følgende konvensjon:

- Svært vanlige: $\geq 1/10$
- Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$
- Mindre vanlige: $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$
- Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$
- Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$
- Ikke kjent: kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data.

Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier og etter markedsføring

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktiske reaksjoner som ansiktsødem, angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Appetittløshet (forstyrrelser i matinntak)
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Nervøsitet (irritabilitet) Unormal gråting
	Vanlige	Insomni (søvnforstyrrelser)
	Mindre vanlige	Langvarlig utrøstelig gråting
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens (søvnighet) Hodepine
	Ikke kjent	Kramper med eller uten feber Synkope

Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast
	Vanlige	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Allergilignende symptomer som ulike typer utslett, erytem og urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet Smerte på injeksjonsstedet Hevelse på injeksjonsstedet Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Malaise
	Vanlige	Indurasjon på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Rødhet og hevelse $\geq 5\text{ cm}$ på injeksjonsstedet Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$
	Sjeldne	Fever $> 40^{\circ}\text{C}$
	Ikke kjent	Større reaksjoner på injeksjonsstedet ($> 50\text{ mm}$), inkludert omfattende hevelse i ekstremiteter fra injeksjonsstedet forbi ett eller begge leddene. *

*Disse reaksjonene starter innen 24–72 timer etter vaksinerings, kan være forbundet med symptomer som erytem, varme, ømhet eller smerte på injeksjonsstedet. De forsvinner spontant etter 3–5 dager. Risikoen synes å være avhengig av antall tidligere doser med acellulær kikhostevaksine, med større risiko etter 4. og 5. dose.

Det kan forekomme ødematøse reaksjoner som påvirker en eller begge underekstremiteter etter vaksinasjon med vaksiner som inneholder *Haemophilus influenzae* type b. Dersom denne reaksjonen oppstår skjer det etter primærinjeksjoner og ses innen de første få timene etter vaksinasjon. Symptomer forbundet med dette kan omfatte cyanose, rødhet, forbigående purpura og mye gråting. Alle reaksjonene forsvinner spontant uten følgetilstander innen 24 timer. Disse reaksjonene kan oppstå når Tetravac og konjugert *Haemophilus influenzae* type b-vaksine administreres samtidig (se pkt. 4.5)

Når Tetravac er indisert for administrasjon til barn fra 4 til 13 år som en sen boosterdose, er reaksjonene på Tetravac hos barn i denne aldersgruppen sjeldnere eller like ofte rapportert som etter vaksinasjon med henholdsvis DTP-IPV (helcelle kikhoste) eller DT-IPV ved samme alder.

Potensielle bivirkninger

(dvs. de som ikke har blitt direkte rapportert med Tetravac, men andre vaksiner som inneholder én eller flere av de antigene komponentene i Tetravac):

- Guillain-Barré-syndrom og brakial nevritt er rapportert etter administrering av en vaksine som inneholder tetanustoksoid.
- Apné hos svært premature spedbarn (født ≤ 28 uke i graviditeten) (se pkt. 4.4).
- Hypotoniske-hyporesponsive episoder.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bakterie- og virusvaksiner, kombinert (difteri-kikhoste-poliomyelitt-tetanus), ATC-kode: J07C A02

Virkningsmekanisme

Beskyttelse etter vaksinerer på grunn av induseringen av nøytraliserende antistoffer mot difteri-tetanus-kikhoste-poliomyelitt-vaksine.

For difteri, tetanus og polio er det etablerte korrelasjoner for beskyttelse som ble evaluert i de kliniske studiene (*se nedenfor*). Beskyttelsesmekanismer mot kikhoste er ikke helt forstått. Imidlertid er effekten av acellulær kikhoste-antigen som finnes i Tetravac demonstrert i en studie i Senegal (*se effekt og effektivitet av beskyttelse mot kikhoste*).

Immunreaksjon etter primærvaksinasjon:

Immunitetsstudier viste at alle spedbarn (100 %), vaksinert med tre doser vaksine fra 2 måneders alder, utviklet beskyttende antistofftiter ($\geq 0,01$ IE/ml) både mot difteri- og tetanusantigener. Når det gjelder kikhoste, opplevde mer enn 87 % av spedbarna en firedobbel økning i PT- og FHA-antistofftitre én til to måneder etter at primærvaksinasjon med tre doser var gjennomført.

Etter primærvaksinasjon hadde minst 99,5 % av barna serobeskyttende antistofftiter mot poliomyelittvirus type 1, 2 og 3 (≥ 5 uttrykt ved resiprok av fortynning av seronøytraliserer), og ble således ansett som beskyttet mot poliomyelitt.

Immunreaksjon etter boosterinjeksjon:

Etter første boosterdose (16-18 måneder) utviklet alle småbarna beskyttende antistoffer mot difteri ($> 0,1$ IE/ml), tetanus ($> 0,1$ IE/ml) og 87,5 % mot poliomyelittvirus (≥ 5 uttrykt ved resiprok av fortynning av seronøytraliserer).

Serokonverteringsraten for kikhosteantistoffer (titre 4 ganger høyere enn titer før vaksinasjon) er 92,6 % for PT og 89,7 % for FHA.

Immunrespons etter boosterinjeksjon hos barn i alderen fra 4 til og med 13 år:

I kliniske studier med Tetravac hos barn i alderen fra 4 til og med 13 år var responsen på booster mot difteri, tetanus, poliovirus type 1, 2, 3 og kikhosteantigen høy og over serobeskyttende nivå for difteri ($\geq 0,1$ IE/ml), tetanus ($\geq 0,1$ IE/ml) og poliovirus type 1, 2, 3 (> 8 som uttrykt ved resiprok av fortynning av seronøytraliserer).

I en studie med barn i alderen fra 11 til og med 13 år ble anamnnetiske responser mot tetanus, difteri og polioviruskomponentene vist.

Effekt og effektivitet av beskyttelse mot kikhoste:

Vaksineeffekten av de acellulære kikhosteantigenene (aP) i Tetravac mot den mest alvorlige WHO-definerte typiske kikhosten (≥ 21 dager med paroksysmal hoste) er dokumentert i en randomisert, dobbelblindet studie hos spedbarn med en 3-dose primærvaksinasjonsserie i et høyendemisk land (Senegal).

Langtidsvirkningen av aP-antigenene i Tetravac på redusert kikhosteinsidens og kontroll over kikhostesykdom har blitt vist i en 10 år lang kikhosteovervåking i Sverige med vaksinen Pentaxim/Pentavac.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke relevant

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Formaldehyd

Iseddik og/eller natriumhydroksid til pH-justering

Fenoksyetanol

Etanol, vannfri

Medium 199 Hanks uten fenolrødt [kompleks blanding av aminosyrer (inklusive fenylalanin), mineralsalter, vitaminer og andre stoffer (som glukose)]

Vann til injeksjonsvæsker

Adjuvans: se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, unntatt konjugert vaksine med *Haemophilus influenzae* type b [Act-HIB], se pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml ferdigfylt endosesprøyte (type 1-glass) med stempelpropp (brombutyl eller klorbutyl), fast kanyle og kanylebeskyttelse (elastomer).

0,5 ml ferdigfylt endosesprøyte (type 1-glass) med stempelpropp (brombutyl eller klorbutyl) og hette (elastomer), uten kanyle.

0,5 ml ferdigfylt endosesprøyte (type 1-glass) med stempelpropp (brombutyl eller klorbutyl) og hette (elastomer), med 1 separat kanyle (til hver sprøyte).

0,5 ml ferdigfylt endosesprøyte (type 1-glass) med stempelpropp (brombutyl eller klorbutyl) og hette (elastomer), med 2 separate kanyler (til hver sprøyte).

Pakninger på 1 eller 10.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

På sprøyter uten tilkoblede kanyler skal den separate kanylen presses hardt på sprøyten ved å rotere den 90 grader.

Ristes før injeksjon til det oppnås en homogen, hvit og uklar suspensjon.

Suspensjonen skal undersøkes visuelt før administrering. Ved tilfeller av fremmede partikler og/eller et varierende fysisk utseende observeres skal den ferdigfylte sprøyten kastes.

Tetravac kan administreres ved å rekonstituere Act-HIB-vaksinen (konjugert *Haemophilus influenzae* type b) på følgende måte:

Rist den ferdigfylte sprøyten til innholdet blir homogent, og rekonstituer oppløsningen ved å injisere den kombinerte vaksinesuspensjonen med difteri, tetanus, acellulær kikohoste og poliomyelitt inn i hetteglasset med pulveret av den konjugerte vaksinen med *Haemophilus influenzae* type b.

- Rist hetteglasset forsiktig til pulveret oppløses fullstendig. Etter rekonstituer er det normalt med et hvitaktig grumsete utseende på suspensjonen.
- Trekk umiddelbart den rekonstituerte suspensjonen opp i sprøyten.
- Den hvitaktige uklare suspensjonen må brukes umiddelbart etter rekonstituer, og ristes før injeksjon.
- Etter rekonstituer og opptrekking i sprøyten kan suspensjonen skille seg til en transparent fase og en gelaktig fase.

I slike tilfeller skal sprøyten ristes kraftig på nytt før administrering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14086

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. juni 2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

12.03.2024