

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### TETRAXIM

[(≥30 IU + ≥40 IU)+(25 mcg + 25 mcg) + (40 DU + 8 DU + 32 DU)] / 0,5 ml

Suspencija za injekciju u napunjenoj injekcionoj šprici

(ADSORBOVANA) DIFTERIJA, TETANUS, (ACELULARNA) PERTUSSIS I (INAKTIVIRANA) POLIOMIJELITIS VAKCINA

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna doza (0,5 mL) sadrži:

Difterija toksoid (1).....≥30 IU

Tetanus toksoid (1). .....≥40 IU

*Bordetella pertussis* antigeni:

Pertusis toksoid..... 25 µg

Filamentozni hemaglutinin ..... 25 µg

Poliomijelitis virus (inaktivisani)

Tip 1 virus (Mahoney soj) .....40 DU (2) (3) (4)

Tip 2 virus (MEF-1 soj).....8 DU (2) (3) (4)

Tip 3 virus (Saukett soj) .....32 DU (2) (3) (4)

(1) adsorbirani na aluminijum hidroksid, dihidrat.....0.3 mg Al<sup>3+</sup>

(2) DU: D antigenska jedinica

(3) ili ekvivalentna količina antigena određena korištenjem odgovarajućeg imunohemijskog metoda

(4) proizveden na VERO ćelijama.

TETRAXIM može sadržavati tragove glutaralaldehida, neomicina, streptomicina i polimiksina B (vidjeti sekciju 4.3.).

Za ostale sastojke, vidjeti sekciju 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspencija za injekciju koja dolazi u napunjenoj injekcionoj šprici.

Bjeličasto-mutna suspencija.

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ova vakcina je indicirana za kombinovanu prevenciju od difterije, tetanusa, pertusisa i poliomijelitisa:

- za primarnu vakcinaciju djece u starosnoj dobi od 2 mjeseca.
- za dodatnu vakcinaciju, godinu dana poslije primarne vakcinacije tokom druge godine života.
- za dodatnu vakcinaciju između 5 i 13 godina starosti u skladu sa zvaničnim preporukama.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

TETRAXIM vakcina se primjenjuje u skladu sa zvaničnim lokalnim preporukama o vakcinaciji.

Primarna vakcinacija: 3 injekcije koje se daju u intervalima od jednog mjeseca, to jest u skladu sa zvaničnim preporukama, u dobi od 2, 3, 4 mjeseca.

Dodatna vakcinacija (booster): 1 injekcija godinu dana poslije primarne vakcinacije, obično između 16 i 18 mjeseci.

Dodatna vakcinacija između 5 i 13 godina starosti: 1 injekcija.

Za primarnu vakcinaciju i za prvu dodatnu dozu, ova vakcina se može ordinirati rekonstitucijom *Haemophilus influenzae* tipa b konjugovane vakcine (ACT-HIB) ili ordinirati u isto vrijeme kad i ova vakcina, ali na dva odvojena mjesta davanja.

##### Način primjene

Primjenjuje se intramuskularnim putem.

Vakcinaciju bi trebalo obaviti na antero-lateralnoj strani bedra (srednja trećina) kod dojenčadi i na deltoidnom regionu kod djece.

#### 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost:
  - na bilo koju od aktivnih tvari TETRAXIM-a,
  - na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u sekciji 6.1.,
  - na glutaraldehid, neomicin, streptomycin, ili polimiksin B (koristi se za vrijeme proizvodnog procesa i može biti prisutan u tragovima),
  - na vakcinu pertusisa (acelularnu ili cijelostaničnu).
- Po život opasne reakcije nakon prethodne primjene iste vakcine ili vakcine koja sadrži iste supstance.
- Vakcinacija se mora odložiti u slučaju febrilne ili akutne bolesti.
- Uznapredovala encefalopatija.
- Encefalopatija u roku od 7 dana od primjene prethodne doze bilo koje vakcine koja sadrži antigene pertusisa (acelularne ili cijelostanične pertusis vakcine).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti u kartonu bolesnika.

Imunogenost TETRAXIM-a može biti smanjena usljed imunosupresivnog tretmana ili imunodeficijencije. U tim slučajevima se preporučuje da se sačeka do kraja tretmana ili bolesti, prije vakcinacije. Ipak, vakcinacija subjekata sa hroničnom imunodeficijencijom kao što je HIV-infekcija se preporučuje, iako imuni odgovor može biti limitiran.

Ako je došlo do Guillain-Barre sindroma ili brahijalnog neuritisa kod subjekata nakon primjene prethodne vakcine koja sadrži tetanus toksoid, odluka da se primjeni bilo koja vakcina koja sadrži tetanus toksoid bi trebalo da bude zasnovana na pažljivom razmatranju potencijalnih koristi i mogućih rizika vakcinacije. Vakcinacija je obično opravdana za djecu čiji planovi primarne imunizacije nisu dovršeni (to jest, ordinirane su manje od tri doze).

Ne ubrizgavati intravaskularnim putem: uvjerite se da igla ne penetrira krvi sud. Ne ubrizgavati intradermalnim putem.

Kao i kod svih injektabilnih vakcina, TETRAXIM se mora primjenjivati sa oprezom kod subjekata koji imaju trombocitopeniju ili poremećaje krvarenja, jer kod ovih subjekata može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene vakcine.

Vakcinaciji mora prethoditi analiza medicinske historije (posebno historije vakcinacije i bilo kakve pojave neželjenih djelovanja) i kliničko ispitivanje.

Ukoliko se zna da su se bilo koji od ovih događaja desili u vremenskoj relaciji sa prijemom vakcine, odluku da se primjene dalje doze vakcine koje sadrže pertusis bi trebalo pažljivo razmotriti:

- povišena tjelesna temperatura  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  u roku od 48 sati koja nije povezana sa drugim poznatim uzrokom;
- kolaps ili stanje šoka (hipotonična-hiporesponsivna epizoda) u roku od 48 sati po vakcinaciji;
- ustrajno, neutješno plakanje koje traje  $\geq 3$  sata i koje se dešava u roku od 48 sati po vakcinaciji, konvulzije sa ili bez povišene tjelesne temperature koje se dešavaju u roku od 3 dana od vakcinacije.

Historija febrilnih konvulzija koje nisu povezane sa prethodnom injekcijom vakcine nije kontraindikacija za vakcinaciju.

U vezi sa ovim, posebno je važno pratiti temperaturu u roku od 48 sati nakon vakcinacije i primijeniti antipiretički tretman regularno tokom 48 sati.

Historija afebrilnih konvulzija koje nisu povezane sa prethodnom injekcijom vakcine, treba biti procijenjena od strane specijaliste prije odluke o vakcinaciji.

U slučaju edemskih reakcija koje se dešavaju u donjim udovima nakon injekcije koja sadrži vakcinu *Haemophilus influenzae* tipa b, dvije vakcine, vakcinu difterije-tetanus-pertusis-poliomijelitis i konjugovanu

vakcinu *Haemophilis influenzae* tip b vakcinu treba primjeniti na dva odvojena mjesta davanja injekcije u dva različita dana.

Kao i kod svih vakcina koje se primjenjuju injekcijom, odgovarajući medicinski tretman treba uvijek da bude na raspolaganju i treba obezbijediti pomno posmatranje zbog mogućnosti pojave rijetkih anafilaktičnih reakcija nakon primjene vakcine.

Potencijalni rizik od pojave apneje i potreba za stalnim monitoringom disanja u toku 48-72 sata od vakcinacije, mora se uzeti u obzir kod primarne imunizacije ovom vakcinom kod djece koja pripadaju skupini rane nedonoščadi (rođeni u toku ili prije 28 gestacione nedelje), kao i kod one djece koja imaju historiju respiratorne nezrelosti. S obzirom da je korist vakcinacije visoka kod ovih grupa djece, vakcinacija se ne bi trebala uskratiti ili odlagati.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**

Ova vakcina se može primjenjivati istovremeno sa MMR vakcinom ili sa vakcinom protiv hepatitisa B, ali na dva različita mjesta.

Ova vakcina se može davati zajedno ili u kombinaciji sa *Haemophilus influenzae* tip b konjugovanom vakcinom (ACT-HIB).

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

Nije primjenjivo.

TETRAXIM je namijenjen isključivo za upotrebu u dječijoj populaciji.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nije primjenjivo.

TETRAXIM je namijenjen isključivo za upotrebu u dječijoj populaciji.

#### **4.8. NEŽELJENI EFEKTI**

##### **a) Sažetak sigurnosnog profila lijeka**

U kliničkim studijama koje su rađene na djeci koja su primila vakcinu TETRAXIM u seriji primarne vakcinacije, samu ili u kombinaciji sa ACT-HIB vakcinom, najčešće prijavljene reakcije su lokalne reakcije na mjestu primjene, nenormalan plač, gubitak apetita i iritabilnost.

Ovi znaci i simptomi se obično dešavaju unutar 48 sati nakon vakcinacije i mogu se nastaviti do 48-72 sata. Oni nestaju spontano bez potrebe za posebnim tretmanom.

Učestalost pojave reakcija na mjestu primjene vakcine ima tendenciju rasta pri booster vakcinaciji poredeći je sa učestalošću uočenom pri primarnoj vakcinaciji.

Sigurnosni profil TETRAXIM-a se ne razlikuje značajno po starosnim grupama. Međutim, određene reakcije (mialgija, malaksalost, glavobolja) su specifičnije za djecu iznad 2 godine.

##### **b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija**

Neželjena djelovanja su rangirana prema učestalosti, korištenjem sljedećih vrijednosti:

Vrlo često:  $\geq 10$

Često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$

Manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$

Rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$

Vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne mogu biti procijenjeni iz dostupnih podataka.

Na osnovu spontanog prijavljivanja, pojedini neželjeni efekti su vrlo rijetko prijavljivani nakon primjene vakcine TETRAXIM. Zbog činjenice da su neželjeni efekti prijavljivani na slobodnoj bazi te proizilaze iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročno-posljedičnu vezu sa izlaganjem vakcini. Zbog toga se ovi neželjeni efekti klasificiraju pod pojmom „nepoznato“.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznata učestalost neželjenih reakcija

- Limfadenopatija.

#### Poremećaji imunog sistema

##### Nepoznata učestalost neželjenih reakcija

- Trenutna reakcija preosjetljivosti poput facijalnog edema, angioedema, Quincke-ovog edema, anafilaktičke reakcije

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

##### Vrlo česte reakcije:

- Gubitak apetita

#### Psihijatrijski poremećaji

##### Vrlo česte reakcije:

- Nervoja, razdražljivost
- Nenormalno plakanje

##### Česte reakcije:

- Nesanica, poremećaji u spavanju

##### Manje česte reakcije:

- Produženo neutješno plakanje

#### Poremećaji nervnog sistema

##### Vrlo česte reakcije:

- Pospanost
- Glavobolja

##### Nepoznata učestalost neželjenih reakcija

- Konvulzije sa ili bez groznice
- Sinkopa

#### Poremećaji probavnog sistema

##### Vrlo česte reakcije

- Povraćanje

##### Česte reakcije

- Proliv

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

##### Nepoznata učestalost neželjenih reakcija

- Osip, eritem, urtikarija

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

##### Vrlo česte reakcije

- Mialgija

#### Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

##### Vrlo česte reakcije:

- Eritem na mjestu primjene injekcije
- Bol na mjestu primjene injekcije
- Edem na mjestu primjene injekcije
- Povišena tjelesna temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Slabost

##### Česte reakcije:

- Induracija na mjestu primjene injekcije

##### Manje česte reakcije:

- Crvenilo i otok  $\geq 5$  cm na mjestu ordiniranja injekcije
- Povišena tjelesna temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$

##### Rijetke reakcije:

- Povišena tjelesna temperatura >40°C

Reakcije čija učestalost nije poznata:

- Velike reakcije na mjestu davanja injekcije (> 50 mm), uključujući opsežne otekline ekstremiteta od mjesta primjene do ispod jednog ili oba zgloba. Te reakcije počinju u roku od 24-72 sata nakon vakcinacije, a mogu biti povezane sa simptomima kao što su eritem, toplina, osjetljivost ili bol na mjestu injekcije. One spontano nestaju u roku od 3-5 dana. Čini se da rizik zavisi od broja prethodnih doza vakcina acelularnog pertusisa s povećanim rizikom nakon 4. i 5. doze.
- Hipotono-hiporesponzivne epizode zabilježene su nakon primjene vakcina koje sadrže pertusis.
- Edemske reakcije na jednom ili na oba donja ekstremiteta mogu se pojaviti nakon vakcinacije vakcinom koja sadrži konjugirani tip b *Haemophilus influenzae*. Ove reakcije se obično javljaju nakon primarne serije, u toku nekoliko sati nakon vakcinacije, i nestaju bez posljedica u roku od 24 sata. Ove reakcije mogu biti praćena sa cijanozom, eritemom, prolaznom purpurom i žestokim plačem. Ove reakcije mogu se primijetiti ako se TETRAXIM da istovremeno s vakcinom koja sadrži konjugirani tip b *Haemophilus influenzae*.

Potencijalni neželjeni efekti (tj. oni koji nisu prijavljivani direktno za TETRAXIM vakcinu, već za druge vakcine koje sadrže jednu ili više antigenih sastojaka TETRAXIM-a):

- Guillain-Barre sindrom i brahijalni neuritis nakon ordiniranja vakcine koja sadrži tetanus-toksoid.

#### **Dodatne informacije o pojedinim populacijama**

Kod rane nedonoščadi (djeca rođena u toku ili prije 28 gestacione nedelje) može se javiti apneja (vidjeti u dijelu 4.4.).

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Nije dokumentirano.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

VAKCINA PROTIV DIFTERIJE, TETANUSA, PERTUSISA I POLIOMIJELITISA

Farmakoterapijska grupa: bakterijska i virusna vakcina, kombinovana.

ATC šifra: J07CA02.

TETRAXIM je biološki lijek.

Toksini difterije i tetanusa su detoksificirani korištenjem formaldehida i potom prečišćeni.

Vakcina poliomijelitisa se dobiva propagacijom virusa poliomijelitisa tipa 1, 2 i 3 na Vero stanicama, prečišćenim i potom inaktiviranim korištenjem formaldehida.

Komponente acelularnog pertusisa (PT i FHA) se ekstrahuju iz kulture *Bordetella pertusis* i zatim prečišćavaju.

Toksin pertusisa (PT) se detoksifira glutaraldehidom i odgovara toksoidu pertusisa (PTxd). FHA je prirodan.

Pokazalo se da su PTxd i FHA dvije komponente izuzetne važnosti za zaštitu protiv pertusisa.

Studije o imunogenosti su pokazale da su sva djeca (100%) koja su vakcinisana sa tri doze vakcine od dobi od 2 mjeseca razvila seroprotektivni titar antitijela ( $>0,01$  IU/ml) kako na antigene difterije tako i tetanusa.

Kao i kod pertusisa, jedan ili dva mjeseca nakon treće doze primarne vakcinacije, više od 87% djece je steklo četverostruko povećanje titra PT i FHA-antitijela.

Nakon primarne vakcinacije, minimalno 99.5% djece je imalo seroprotektivne titre antitijela na viruse poliomijelitisa tipa 1, 2 i 3 ( $\geq 5$  izraženo recipročnim rastvorom u seroneutralizaciji) i smatrani su zaštićenim protiv poliomijelitisa.

Nakon prve dodatne doze (16-18 mjeseci), sva djeca su razvila protektivna antitijela protiv difterije ( $>0.1$  IU/ml), tetanusa ( $>0.1$  IU/ml) i 87.5% protiv virusa poliomijelitisa ( $\geq 5$  izraženo recipročnim rastvorom u seroneutralizaciji).

Stopa serokonverzije u antitijelima pertusisa (titar veći od četverostrukog u odnosu na pred-vakcinacioni titar) iznosi 92.6% za PT i 89.7% za FHA.

Nakon dodatne vakcinacije između 5 i 13 godina starosti, sva djeca su razvila titar protektivnih antitijela protiv tetanusa ( $>0.1$  IU/ml) i virusa poliomijelitisa. Zaštitni titri antitijela protiv difterije ( $>0.1$  IU/ml) su postignuti kod minimalno 99.6% djece. Stope serokonverzije kod antitijela pertusisa ((titar veći od četverostrukog u odnosu na pred-vakcinacioni titar) iznose 89.1% do 98% za PT (EIA) i od 78.7% do 91% za FHA (EIA).

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Nije primjenjivo.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci nisu otkrili bilo kakvu posebnu opasnost za ljude na temelju ispitivanja konvencionalne akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljene doze i lokalnih studija tolerancije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

U pogledu adsorbenta, vidjeti sekciju 2.

Hanksov medij (bez fenola crvenog)

Sirćetna kiselina i / ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Formaldehid

Fenoksietanol

Etanol

Voda za injekcije.

Hanks medijum bez fenol crvenog je kompleksna mješavina aminokiselina (uključujući fenilalanin), mineralnih soli, vitamina i drugih komponenti (kao što je glukoza), rastvorenih u vodi za injekcije.

### **6.2. Inkopatibilnost**

U nedostatku studija kompatibilnosti, ova vakcina se ne smije miješati sa drugim medicinskim proizvodima, izuzev onih koji su navedeni u dijelu 6.6.

### **6.3. Rok trajanja**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u frižideru, pri temperaturi od  $+2^{\circ}\text{C}$  do  $+8^{\circ}\text{C}$ .

Ne zamrzavati.

### **Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

0.5 ml suspenzije u napunjenoj injekcionoj šprici (staklo tip I) sa čepom klipa (bromobutil ili hlorobutil ili bromohlorobutil) - kutija sa 1 špricom i 2 odvojene igle.

**6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Za šprice bez prikačene igle, posebna igla se mora čvrsto prikačiti na špricu, okrećući je za jednu četvrtinu kruga.

TETRAXIM se može koristiti za rekonstituiranje konjugirane vakcine *Haemophilus influenzae* tip b (ACT-HIB).

Protresti dobro prije upotrebe dok se ne postigne bjeličasto-mutan izgled suspenzije.

Svaki neiskorišteni proizvod ili otpadni materijal treba biti odložen u skladu sa lokalnim zahtjevima.

**6.7. Režim izdavanja:**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

**Proizvođač (administrativno sjedište)**

Sanofi Pasteur  
14, Espace Henri Vallée  
69007 Lion  
Francuska

**Proizvođač gotovog lijeka**

Sanofi Pasteur  
Parc industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francuska

Sanofi Pasteur  
Campus Mérieux 1541, avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Francuska

Sanofi-Aventis Zrt.  
1225 Budimpešta, Campona u.1. (Harbor Park), Mađarska

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Sanofi d.o.o.  
Fra Andela Zvizdovića 1/8  
71000 Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

TETRAXIM suspenzija za injekciju - 0.5 mL u napunjenoj injekcionoj šprici - kutija sa 1 špricom i dvije odvojene igle: 04-07.3-2-5787/15 od 10.12.2015.