

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tetraxim[®]; 30i.j./0,5mL + 25 mikrograma /0,5mL + 25 mikrograma/0,5mL + 40D.j./0,5mL + 8D.j./0,5mL + 32D.j./0,5mL + 40i.j./0,5mL, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu ;

INN: vakcina protiv difterije, pertusisa, dečje paralize (inaktivisana) i tetanusa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 mL) sadrži:

Toksoid difterije	najmanje 30 IU
Bordetella pertussis antigeni:	
Toksoid pertusisa	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin	25 mikrograma
Inaktivisani virus poliomijelitisa tip 1,2 i 3 ⁽¹⁾	
- Tip 1 (soj Mahoney)	40 D.j. ^{(2) (3)}
- Tip 2 (soj MEF-1)	8 D.j. ^{(2) (3)}
- Tip 3 (soj Saukett)	32 D.j. ^{(2) (3)}
Toksoid tetanusa	najmanje 40 IU

Adsorbovani na aluminijum-hidroksid, hidratizani (0,3 mg Al₃₊)

⁽¹⁾ Proizveden na Vero ćelijama

⁽²⁾ D.j. D antigen jedinica

⁽³⁾ ili ekvivalentni sadržaj antigena određen odgovarajućom imunohemijskom metodom

Tetraxim može sadržati tragove glutaraldehida, neomicina, streptomicina i polimiksina B (pogledati deo 4.3.)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: fenilalanin (iz medijuma Hanks 199, 10 x C bez fenol crvenog) i etanol.

Za kompletni spisak pomoćnih supstanci, pogledati deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Beličasta, zamućena suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ova vakcina se preporučuje za udruženu prevenciju difterije, tetanusa, pertusisa i poliomijelitisa:

- za primarnu vakcinaciju odojčadi počev od 2 meseca života,
- kao revakcina, godinu dana posle primarne vakcinacije, tokom druge godine života,
- kao revakcina u uzrastu od 5 do 13 godina, shodno nacionalnom kalendaru imunizacije svake zemlje.

4.2. Doziranje i način primene

Tetraxim mora biti primenjen u skladu sa važećim nacionalnim preporukama.

Doziranje

Primarna vakcinacija: 3 doze u razmacima od jednog meseca, tj. u 2., 3. i 4. mesecu života, u skladu sa nacionalnim kalendarom imunizacije svake zemlje.

Revakcinacija: 1 injekcija godinu dana posle primarne vakcinacije tj. obično između 16 i 18 meseci života.

Revakcinacija u uzrastu od 5 do 13 godina: 1 injekcija

Za primarnu vakcinaciju i za prvu revakcinu, ova vakcina se može dati rekonstitucijom konjugovane vakcine protiv *Hemophilus influenzae tip B* (Act-Hib) ili aplikovati istovremeno sa ovom vakcinom, ali na 2 različita injekciona mesta.

Način primene

Primeniti intramuskularnim putem.

Preporučuje se primena u antero-lateralnu stranu butine (srednju trećinu) kod odojčadi, a u deltoidnu regiju kod dece.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost :
 - na bilo koju aktivnu supstancu Tetraxim vakcine
 - na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1
 - na glutaraldehid, neomicin, streptomycin ili polimiksin B (korišćenih tokom proizvodnog procesa i koji mogu biti prisutni u tragovima)
 - na pertusis vakcinu (acelularnu ili celocelijsku)
- Reakcija opasna po život, posle primene iste vakcine ili vakcine koja istog sastava.
- Vakcinacija mora biti odložena u slučaju febrilne ili akutne bolesti.
- Progresivna encefalopatija.
- Encefalopatija u okviru 7 dana od primene prethodne doze bilo koje vakcine koja sadrži antigene pertusisa (acelularna ili celocelijska vakcina protiv pertusisa).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Imunogenost vakcine Tetraxim može biti smanjena imunosupresivnom terapijom ili u slučaju imunodeficijencije. Tada se preporučuje odlaganje vakcinacije do okončanja terapije ili bolesti. Ipak, vakcinacija osoba sa hroničnom imunodeficijencijom, kao što je HIV infekcija, se preporučuje bez obzira što imuni odgovor može biti smanjen.

Ukoliko se posle primene prethodne doze vakcine koja sadrži tetanusni toksoid javio Guillain-Barré sindrom ili brahijalni neuritis, odluka o primeni bilo koje vakcine koja sadrži tetanusni toksoid treba biti zasnovana na pažljivoj proceni potencijalne koristi i rizika od vakcinacije. Vakcinacija se obično opravdana kod odojčadi kod kojih je šema primarne imunizacije nekompletna (tj. primenjeno je manje od 3 doze).

Ne ubrizgavati intravaskularno: zdravstveni radnik koji primenjuje vakcinu treba biti siguran da igla nije ušla u krvni sud.

Ne sme se primenjivati intradermalno.

Kao i ostale vakcine u obliku injekcija, Tetraxim se mora primenjivati uz oprez kod pacijenata sa trombocitopenijom ili poremećajem krvarenja, s obzirom na to da kod ovih osoba može doći do krvarenja kod intramuskularne primene.

Pre vakcinacije je neophodno izvršiti pregled medicinske dokumentacije (naročito podaci o vakcinaciji i eventualnim neželjenim događajima) i klinički pregled.

Ukoliko se bilo koji od sledećih događaja javio posle primene vakcine, odluka o davanju narednih doza vakcina koje sadrže pertusis komponentu mora biti pažljivo razmotrena.

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ u okviru 48 časova koja nije izazvana drugim uzročnikom koji se može identifikovati.
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonično – hiporeaktivne epozode) unutar 48 sati od vakcinacije.
- Produžen, neutešan plač koji traje ≥ 3 časa, unutar 48 časova od vakcinacije.
- Konvulzije sa ili bez groznice u okviru 3 dana od vakcinacije.

Podaci o postojanju febrilnih konvulzija koje nisu povezane sa prethodnom injekcijom vakcine ne predstavljaju kontraindikaciju za vakcinaciju. U tom smislu, naročito je važno kontrolisati telesnu temperaturu tokom 48 časova posle vakcinacije uz redovnu primenu terapije antipireticima tokom 48 časova, ukoliko dođe do porasta telesne temperature.

Podaci o nefebrilnim konvulzijama koje nisu povezane sa prethodnom injekcijom vakcine moraju biti razmotreni od strane specijaliste pre donošenja odluke o vakcinaciji.

U slučaju edema donjih ekstremiteta nakon aplikacije vakcine koja sadrži *Haemophilus influenzae tip B* komponentu, dve vakcine, difterija-tetanus-pertusis-poliomijelitis vakcinu i *Haemophilus influenzae tip B* konjugovanu vakcinu treba aplikovati na dva različita injekciona mesta i u dva različita dana.

Kao i kod ostalih injekcionih vakcina, potrebno je imati na raspolaganju odgovarajuću medicinsku terapiju i nadzor za retke slučajeve anafilaktičke reakcije koje se mogu pojaviti posle primene vakcine.

Potencijalni rizik od apnee i potrebu za monitoringom respiratorne funkcije tokom 48-72 h treba uzeti u obzir kada se vrši primarna imunizacija prevremeno rođene odojčadi (rođene u 28. gestacijskoj nedelji ili ranije) i posebno kod dece sa prethodnom istorijom respiratorne nezrelosti. S obzirom na veliku korist vakcinacije u ovoj populaciji odojčadi, vakcinaciju ne bi trebalo uskratiti ili odlagati.

Ovaj lek sadrži fenilalanin. Moguće štetno delovanje kod pacijenata sa fenilketonurijom.

Ovaj lek sadrži manje količine etanola (alkohola), manje od 100mg po dozi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ova vakcina se može primeniti u isto vreme sa M-M-RVAXPRO vakcinom ili sa HBVAXPRO vakcinom, ali na dva različita injekciona mesta.

Ova vakcina se može primenjivati istovremeno ili u kombinaciji sa konjugovanom vakcinom protiv *Haemophilus influenzae tip B* (Act-HIB).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primenjivo.

Vakcina Tetraxim je namenjena isključivo za pedijatrijsku upotrebu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenjivo.

4.8. Neželjena dejstva

Rezime bezbednosnog profila

U kliničkim studijama kod dece koja su primila Tetraxim vakcinu, kao primarnu dozu pojedinačno ili u kombinaciji sa Act-HIB vakcinom, najčešće prijavljene reakcije su lokalne reakcije na mestu primene, neuobičajen plač, gubitak apetita i razdražljivost.

Ovi znaci i simptomi se uobičajeno javljaju u roku od 48 sati nakon vakcinacije i mogu trajati 48-72 sata. Spontano se povlače bez potrebe za specifičnom terapijom.

Učestalost reakcija na mestu primene teži da se poveća nakon revakcinacije u poređenju sa učestalošću posmatranu nakon primarne vakcinacije.

Bezbednosni profil vakcine Tetraxim ne razlikuje se značajno među starosnim grupama dece. Međutim neke reakcije (bol u mišićima, malaksalost, glavobolja) su specifične za decu od 2 godine i starije.

Tabelarni spisak neželjenih reakcija

Neželjena dejstva su razvrstana ispod naslova o učestalosti prema sledećem pravilu:

Veoma česta: $\geq 1/10$

Česta: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Povremena: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

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

Veoma retka: $< 1/10\ 000$

Nepoznata: ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka

Na osnovu spontanog prijavljivanja, određene neželjene reakcije su veoma retko prijavljivane nakon primene vakcine Tetraxim. Ova neželjena dejstva su prijavljivana dobrovoljno od strane populacije čija se veličina ne može utvrditi, te stoga tačna stopa učestalosti se ne može precizno izračunati niti uspostaviti veza sa izlaganjem vakcini. Iz ovog razloga učestalost neželjenih dejstava okarakterisana je kao "nepoznata".

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Reakcije sa nepoznatom učestalošću :

- Limfadenopatija

Poremećaji imunskog sistema:

Reakcije sa nepoznatom učestalošću:

- Rani tip reakcije preosetljivosti kao što su edem lica, angiodem, Quincke-ov edem, anafilaktičke reakcije

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma česte reakcije:

- Gubitak apetita

Psihijatrijski poremećaji

Veoma česte reakcije:

- Nervoza ,razdražljivost.
- Neuobičajen plač

Česte reakcije :

- Nesanica, poremećaji spavanja.

Povremene reakcije :

- Dugotrajan, neutešan plač.

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česte reakcije:

- Somnolencija.
- Glavobolja

Reakcije sa nepoznatom učestalošću :

- Konvulzije sa groznicom ili bez nje
- Sinkopa

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma česte reakcije:

- Povraćanje.

Česte reakcije :

- Dijareja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Reakcije sa nepoznatom učestalošću :

- Osip, eritem, urtikarija.

Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva

Veoma česte reakcije:

- Bol u mišićima (Mialgija)

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Veoma česte reakcije:

- Crvenilo na mestu primene
- Bol na mestu primene
- Otok na mestu primene
- Telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- Malaksalost

Česte reakcije:

- Otvrduće (induracija) na mestu primene injekcije

Povremene reakcije:

- Crvenilo i otok ≥ 5 cm na mestu primene injekcije.
- Telesna temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$.

Retke reakcije:

- Telesna temperatura $> 40^{\circ}\text{C}$.

Reakcije sa nepoznatom učestalošću :

- Izražene reakcije na mestu primene injekcije (> 50 mm), uključujući otok ekstremiteta, od mesta primene injekcije do područja preko jednog ili oba zglobova. Ove reakcije počinju tokom 24-72 časa posle vakcinacije i mogu biti praćene simptomima kao što su crvenilo, osećaj toplote, osetljivost ili bol na mestu primene injekcije. Ovi simptomi se spontano povlače tokom 3-5 dana. Rizik zavisi od broja prethodno primjenjenih doza vakcina koje sadrže acelularni pertusis kao komponentu i povećava se nakon 4 ili 5 doze.
- Hipotonično – hiporeaktivne epizode su prijavljene nakon primene vakcina koje sadrže pertusis.
- Edematozne reakcije jednog ili oba donja ekstremiteta se mogu pojaviti posle primene konjugovane vakcine protiv *Haemophilus influenzae tip B*. Ove reakcije obično nastaju posle primarne doze i primećene su tokom prvih nekoliko sati nakon vakcinacije i prolaze bez posledica, u okviru 24 časa. Ove reakcije mogu biti udružene sa cijanozom, eritemom, prolaznom purpурom i ozbiljnim plaćem.

Ove reakcije se mogu pojaviti ako se vakcina Tetraxim primenjuje zajedno sa konjugovanom vakcinom protiv *Haemophilus influenzae* tip B.

Moguća neželjena dejstva (tj. ona koja nisu prijavljena posle primene vakcine Tetraxim, već posle primene drugih vakcina koje sadrže jedan ili više antigenih sastojaka Tetraxim vakcine):

- Guillain-Barré sindrom i brahijalni neuritis posle primene vakcine koja sadrži tetanusni toksoid.

Dodatne informacije u vezi određenih populacija

Apnea kod prevremeno rođene dece (rođene u 28. gestacijskoj nedelji ili ranije) (pogledati deo 4.4.).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije dokumentovano.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Bakterijske i virusne vakcine, kombinacije.

ATC šifra: J07CA02

Toksini difterije i tetanusa su detoksikovani pomoću formaldehida i potom prečišćeni.

Vakcina protiv poliomijelitisa se dobija kultivisanjem virusa poliomijelitisa tip 1, 2 i 3 na Vero ćelijama, prečišćavanjem, zatim inaktivacijom pomoću formaldehida.

Acelularne pertusisne komponente (PT i FHA) se ekstrahuju iz kulture *Bordetellae pertussis*, a zatim se prečišćavaju.

Pertusis toksin (PT) se detoksifikuje pomoću glutareldehida pri čemu nastaje pertusisni toksoid (PTxd).

FHA nije prerađen.

Pokazano je da su PTxd i FHA dve komponente od najvećeg značaja za zaštitu od pertusisa.

Studije imunogenosti kod odojčadi su pokazale da sva odojčad (100%) vakcinisana sa tri doze vakcine počev od 2 meseca života razvijaju seroprotektivni nivo antitela ($\geq 0,01$ i.j./mL) i za antigene difterije i za antigene tetanusa.

Što se tiče pertusisa, jedan do dva meseca posle treće doze primarne imunizacije, kod više od 87% odojčadi, vrednosti titara antitela PT i FHA su bile 4 puta povećane.

Posle primarne vakcinacije, najmanje 99,5% dece je imalo seroprotektivne titrove antitela na poliomijelitisa virus tip 1, 2 i 3 (≥ 5 prikazano recipročnošću razblaženja u reakciji seroneutralizacije) što se smatra zaštitom od poliomijelitisa.

Posle prve buster doze (16 – 18 meseci) sva deca su razvila protektivna antitela protiv difterije ($> 0,1$ i.j./mL), tetanusa ($> 0,1$ i.j./mL) i 87,5% protiv virusa poliomijelitisa (≥ 5 prikazano recipročnošću razblaženja u seroneutralizaciji).

Stopa serokonverzije kod pertusis antitela (titrovi 4 puta viši od titrova pre vakcinacije) je 92,6% za PT i 89,7% za FHA.

Posle buster doze u uzrastu od 5-13 godina, sva deca su razvila zaštitne tirove antitela protiv tetanusa ($> 0,1$ i.j./ml) i poliovirusa. Zaštitni titrovi antitela protiv difterije ($> 0,1$ i.j./mL) su dobijeni kod 99,6% dece. Stopa serokonverzije za pertusis antitela (titrovi 4 puta viši od titrova pre vakcinacije) su od 89,1% do 98% za PT (EIA) i od 78,7% do 91% za FHA (EIA).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenjivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost po ljude na osnovu konvencionalne akutne toksičnosti, ponovljene toksičnosti i studija lokalne tolerancije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Medijum 199 Hanks (10 x c) (bez fenolcrvenog)
- Sirćetna kiselina i/ili natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
- Aluminijum-hidroksid, hidratirani, za adsorpciju
- Formaldehid
- Fenoksietanol
- Etanol, bezvodni
- Voda za injekcije

199 Hanks medijum (10xc) (bez fenol crvenog) je kompleksna mešavina aminokiselina (uključujući fenilalanin), mineralnih soli, vitamina i drugih supstanci (kao što je glukoza) razblaženih u vodi za injekcije.

Pomoćne supstance u vezi sa rastvaračem pogledati deo 2.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, izuzev onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipnim zatvaračem (bromobutil ili hlorobutil ili bromohlorobutil) i kapicom šprica bez igle. U napunjenom injekcionom špricu se nalazi 0,5mL suspenzije za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan napunjen injekcioni špric, jedna ili dve igle i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Za špriceve bez pridružene igle, odvojena igla mora biti čvrsto postavljena na špric, rotiranjem za jednu četvrtinu kruga.

Lek Tetraxim može biti upotrebljen za rekonstituciju konjugovane vakcine protiv Haemophilus influenzae tip B (Act-HIB).

Pre upotrebe promućkati do dobijanja homogene beličasto-zamućene suspenzije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

**SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD,
Španskih boraca 3/VI, Novi Beograd, Beograd**

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02335-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

U slučaju obnove dozvole za stavljanje leka u promet navesti:

Datum prve dozvole: 12.08.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2017.