

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tetravac sospensione iniettabile

Vaccino adsorbito antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare) e antipolio (inattivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose di vaccino da 0,5 ml contiene:

Tossoido difterico purificato ¹	non meno di 30 U.I.#
Tossoido tetanico purificato ¹	non meno di 40 U.I.*
Tossoido pertossico purificato (PTxd) ¹	25 µg
Emoagglutinina filamentosa purificata (FHA) ¹	25 µg
Virus della poliomielite inattivato di tipo 1 ²	Antigene D**: 40 unità
Virus della poliomielite inattivato di tipo 2 ²	Antigene D**: 8 unità
Virus della poliomielite inattivato di tipo 3 ²	Antigene D**: 32 unità

Come valore medio

* Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza (p = 0,95)

** Quantità di antigene nel bulk finale, in accordo con le raccomandazioni dell'OMS

¹ adsorbito su 0,30 mg di idrossido di alluminio (espresso come Al⁺³)

² prodotto su cellule Vero

Eccipienti con effetti noti: il vaccino contiene fenilalanina e un quantitativo ridotto di etanolo (alcol) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Questo vaccino può contenere tracce di glutraldeide, neomicina, streptomina e polimixina B (vedere paragrafo 4.4).

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Tetravac è una sospensione sterile e di aspetto biancastro torbido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite:

- per la vaccinazione primaria nei neonati;
- per il richiamo (booster) nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con un vaccino antidifterico, antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico, antipolio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vaccinazione primaria:

L'immunizzazione primaria può essere effettuata iniziando la vaccinazione all'età di due o tre mesi, somministrando 3 dosi con un intervallo di 1 o 2 mesi tra una somministrazione e la successiva; in accordo con le politiche vaccinali nazionali, l'immunizzazione può altrimenti essere effettuata a partire dal terzo mese di vita somministrando 2 dosi con un intervallo di 2 mesi tra l'una e l'altra, seguite da una terza dose al 12° mese di vita.

Richiamo (Booster):

Una quarta dose dovrà essere somministrata entro il 2° anno di vita nei bambini che ad una età compresa tra 2 e 6 mesi hanno ricevuto Tetravac (o un vaccino antidifterico, antitetanico, a cellule intere o un vaccino acellulare antipertosso, antipolio, in somministrazione contemporanea o meno con il vaccino coniugato liofilizzato anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b), in un regime di immunizzazione primaria a 3 dosi.

Sono necessari dati supplementari (come studi di follow-up epidemiologico e clinico) per poter stabilire la necessità di ulteriori dosi di vaccino antipertosse acellulare.

Tetravac può inoltre essere somministrato nei bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, precedentemente immunizzati con un vaccino acellulare o con 4 dosi di un vaccino a cellule intere.

Tetravac contiene un alto dosaggio della componente difterica. In alcuni paesi, in accordo con le politiche vaccinali locali, potrebbe tuttavia essere raccomandato l'impiego di vaccini contenenti un basso dosaggio della componente difterica in soggetti di età inferiore ai 12 anni.

Modo di somministrazione

Tetravac deve essere somministrato per via intramuscolare. I siti di iniezione raccomandati sono la faccia anterolaterale della parte alta della coscia nei neonati ed il muscolo deltoide nei bambini più grandi.

Le vie intradermica o endovenosa non devono essere impiegate. Non somministrare il prodotto per via endovenosa: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.

4.3 Controindicazioni

Reazione nota di ipersensibilità sistemica a qualsiasi componente di Tetravac elencato nel paragrafo 6.1 o ad un vaccino contenente le stesse sostanze o a vaccini antipertosse (acellulari o a cellule intere).

Come con altri vaccini, la vaccinazione con Tetravac deve essere rimandata in caso di:

- febbre o di una malattia grave in fase acuta,
- encefalopatia in fase evolutiva,
- encefalopatia entro 7 giorni dalla somministrazione di una precedente dose di un qualsiasi vaccino contenente gli antigeni della pertosse (vaccini antipertosse a cellule intere o acellulari).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

- Poiché ciascuna dose può contenere tracce non dosabili di glutaraldeide, neomicina, streptomina e polimixina B, il vaccino deve essere somministrato adottando le dovute precauzioni nei soggetti con ipersensibilità a queste sostanze.

- L'immunogenicità del vaccino può risultare ridotta in caso di immunodeficienza o in corso di trattamenti immunosoppressivi. In questi casi si raccomanda di rimandare la vaccinazione sino alla fine del trattamento o della malattia. Tuttavia la vaccinazione è raccomandata nei soggetti con immunodeficienza cronica, come per esempio nei soggetti con infezione sostenuta da HIV, anche se la risposta anticorpale può essere ridotta.
- Nel caso in cui si sia verificata la sindrome di Guillain Barré o neurite brachiale successivamente alla prima somministrazione di un vaccino contenente il tossoide tetanico, la decisione di somministrare un qualsiasi vaccino contenente il tossoide tetanico deve essere attentamente valutata in considerazione dei potenziali benefici e dei possibili rischi, come il fatto che il programma di vaccinazione primaria sia stato o meno completato. La vaccinazione viene generalmente giustificata nel caso di neonati i cui programmi di immunizzazione primaria sono incompleti (ad es. quando sono state somministrate meno di tre dosi di vaccino).
- Quando il programma di immunizzazione primaria viene effettuato in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima) ed in particolare per i neonati con una precedente storia di immaturità respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione. Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere mai sospesa o rimandata.
- Tetravac contiene fenilalanina che può risultare dannosa in soggetti affetti da fenilchetonuria (PKU).
- Tetravac contiene ridotte quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per dose.

Precauzioni di impiego

- Non somministrare per via intravascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.
- Come per tutti i vaccini iniettabili, il vaccino deve essere somministrato con cautela ai soggetti con trombocitopenia o con disturbi emorragici in quanto in tali soggetti, a seguito della somministrazione del vaccino per via intramuscolare, potrebbe verificarsi un'emorragia.
- Prima della somministrazione di una qualsiasi dose di Tetravac, si devono chiedere al genitore o al tutore del bambino informazioni in merito all'anamnesi personale, all'anamnesi familiare ed allo stato recente di salute del bambino, comprese le informazioni in merito alle precedenti immunizzazioni effettuate, allo stato di salute attuale ed a qualsiasi evento avverso che si sia verificato a seguito di precedenti immunizzazioni.
- Se uno qualunque dei seguenti eventi si è manifestato in relazione temporale con la somministrazione di un vaccino contenente la componente della pertosse, deve essere attentamente valutata la decisione di somministrare un'ulteriore dose di vaccino contenente la componente della pertosse:
 - Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ entro le 48 ore dalla vaccinazione non correlata ad altre cause identificabili.
 - Collasso o stato simile allo shock (episodi di ipotonia-iporesponsività) entro le 48 ore dalla vaccinazione.
 - Pianto persistente, inconsolabile, della durata ≥ 3 ore, entro le 48 ore dalla vaccinazione.
 - Convulsioni con o senza febbre, entro 3 giorni dalla vaccinazione.
- Prima dell'iniezione di un qualsiasi prodotto biologico, la persona responsabile della somministrazione deve adottare tutte le precauzioni note per prevenire reazioni allergiche o di qualsiasi altro tipo. Come con tutti i vaccini iniettabili, appropriati trattamenti e supervisione medica devono essere sempre prontamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche successive alla somministrazione del vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fatta eccezione per la terapia immunosoppressiva (vedere il paragrafo 4.4), non è stata riportata alcuna significativa interazione clinica con altri trattamenti o prodotti biologici. E' stato effettuato uno studio di interazione specifico

sulla co-somministrazione di Tetravac, utilizzato per la ricostituzione del vaccino liofilizzato Act-HIB (*Haemophilus influenzae* di tipo b), e del vaccino MPR (morbillo, parotite, rosolia).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente, in quanto il vaccino è destinato al solo impiego pediatrico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati per classi di frequenza in accordo alla seguente convenzione:

- Molto comuni: $\geq 1/10$
- Comuni: $\geq 1/100$ e $< 1/10$
- Non comuni: $\geq 1/1000$ e $< 1/100$
- Rari: $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$
- Molto rari: $< 1/10000$
- Non noti: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. Sulla base di segnalazioni spontanee, questi eventi avversi sono stati riportati molto raramente a seguito dell'uso commerciale di Tetravac. Dal momento che tali eventi avversi sono stati riportati volontariamente da una popolazione di un numero non bene definito di soggetti, non è sempre possibile stimare in modo affidabile la frequenza o stabilire una relazione causale all'esposizione al vaccino.

Negli studi clinici condotti su neonati ai quali è stato somministrato Tetravac da solo o simultaneamente con ACT-HIB come serie primaria le reazioni più frequentemente riportate includono reazioni locali nel sito di iniezione, pianto anormale, anoressia e irritabilità.

Questi segnali e sintomi di solito si manifestano entro le 48 ore successive alla vaccinazione e possono persistere per 48-72 ore; si risolvono spontaneamente senza alcuna terapia specifica.

Dopo la serie primaria, la frequenza delle reazioni nel sito di iniezione tende ad aumentare con la somministrazione della dose di richiamo (booster).

Il profilo di sicurezza di Tetravac non differisce in modo significativo nei diversi gruppi di età. Ad ogni modo, alcuni eventi avversi come mialgia, malessere e cefalea sono specifici per i bambini di età uguale o superiore ai due anni.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non noti:

- Linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Non noti:

- Reazioni anafilattiche quali edema facciale, edema di Quincke.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comuni:

- Anoressia (disturbi dell'alimentazione)

Disturbi psichiatrici

Molto comuni:

- Nervosismo (irritabilità)
- Pianto anormale

Comuni:

- Insonnia (alterazioni del sonno)

Non comuni:

- Pianto prolungato inconsolabile

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni:

- Sonnolenza (torpore)
- Cefalea

Non noti:

- Convulsioni con o senza febbre
- Sincope

Patologie gastrointestinali

Molto comuni:

- Vomito

Comuni:

- Diarrea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comuni:

- Mialgia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non noti:

- Sintomi simil-allergici, come rash di vario tipo, eritema e orticaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni:

- Arrossamento al sito di iniezione
- Dolore al sito di iniezione
- Gonfiore al sito di iniezione
- Piressia (febbre) $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Malessere

Comuni:

- Indurimento nel sito di iniezione

Non comuni:

- Arrossamento ed edema ≥ 5 cm al sito di iniezione
- Piressia (febbre) $\geq 39^{\circ}\text{C}$

Rari:

- Piressia > 40°C (febbre alta)

Non noti:

Sono state riportate nei bambini reazioni estese al sito di iniezione (> 50 mm), che includono gonfiore esteso dell'arto, dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le giunture. Queste reazioni si manifestano entro le 24-72 ore successive alla vaccinazione, possono essere associate ad eritema, calore, sensibilità o dolore al sito di iniezione e si risolvono spontaneamente in 3-5 giorni. Il rischio di comparsa di tali reazioni sembra essere dipendente dal numero di dosi precedentemente assunte di un vaccino contenente la componente acellulare della pertosse, con un aumento del rischio in seguito alla somministrazione della quarta e della quinta dose.

Episodi di ipotonia-iporesponsività non sono stati riportati a seguito dell'utilizzo di Tetravac durante gli studi clinici ma sono stati riportati per altri vaccini antipertossici.

Reazione edematosa che colpisce uno o entrambi gli arti inferiori può verificarsi successivamente alla vaccinazione con vaccini contenenti la componente *Haemophilus influenzae* di tipo b. Se questa reazione si verifica, avviene principalmente dopo le iniezioni primarie e si osserva entro le prime ore successive alla vaccinazione.

Sintomi associati possono includere cianosi, arrossamento, porpora transitoria e pianto acuto. Tutti gli eventi si risolvono spontaneamente, senza sequele, entro 24 ore.

Un caso simile è stato riportato nel corso degli studi clinici condotti con il vaccino antidifterico, antitetanico-acellulare, antipertossico e antipolio Tetravac somministrato simultaneamente, ma in due siti di iniezione separati, con il vaccino coniugato anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b.

Quando Tetravac è indicato per la somministrazione come ultima dose di richiamo (booster) nei bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, le reazioni al vaccino Tetravac nei bambini appartenenti a questo gruppo di età, sono osservate con frequenza rispettivamente minore o uguale a quella osservata a seguito della somministrazione di DTP-IPV (pertosse a cellule intere) o di DT-IPV, in bambini della stessa età.

Molto raramente sono stati segnalati casi di neurite brachiale e sindrome di Guillain-Barré a seguito della somministrazione di altri vaccini contenenti il tossoide tetanico.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali:

Apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini combinati batterici e virali (difterite-pertosse-poliomielite-tetano)

Codice ATC: J07CA02

Risposta anticorpale dopo la vaccinazione primaria:

Studi di immunogenicità condotti in neonati vaccinati con 3 dosi di Tetravac somministrato a partire dal 2° mese di vita, hanno dimostrato che tutti i vaccinati (100%) sviluppavano un livello anticorpale sieroprotettivo ($\geq 0,01$ UI/ml) agli antigeni difterico e tetanico.

Per quanto riguarda la pertosse, a distanza di 1-2 mesi dal completamento della vaccinazione primaria, più dell'87% dei neonati sviluppava un aumento di 4 volte del titolo iniziale di anticorpi anti PT e FHA.

Almeno il 99,5% dei vaccinati, presentava, in seguito all'immunizzazione, titoli anticorpali superiori al valore soglia di 5 (valore pari al reciproco della diluizione quando si utilizza un test di sieroneutralizzazione) nei confronti dei poliovirus di tipo 1, 2 e 3 ed erano considerati protetti contro la poliomielite.

Nel corso di uno studio di efficacia clinica condotto in Senegal, in seguito alla somministrazione primaria di 3 dosi e dopo 18 mesi senza somministrazione delle dosi di richiamo, l'efficacia protettiva di questo vaccino antipertossico acellulare è risultata inferiore rispetto a quella del vaccino antipertossico Pasteur Merieux a cellule intere utilizzato come controllo. In 2 studi clinici controllati è stata comunque dimostrata una inferiore reattogenicità per questo vaccino antipertossico acellulare rispetto al vaccino antipertossico a cellule intere.

Risposta immunitaria dopo il richiamo (booster):

Studi di immunogenicità condotti in bambini nel secondo anno di vita che avevano ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria di 3 dosi di Tetravac hanno dimostrato elevate risposte anticorpali a tutti i componenti vaccinali successivamente alla somministrazione della quarta dose (booster).

Studi condotti in bambini di età compresa tra 12 e 24 mesi che avevano ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria a 3 dosi con il vaccino antipertossico a cellule intere, il DTP-IPV (Tetracoq) o il DTP-IPV-ACT-HIB (Pentact-HIB/PENTACOQ), hanno dimostrato che una dose di richiamo con Tetravac è sicura e immunogena per tutti i componenti del vaccino.

Studi condotti in bambini di età compresa tra i 5 ed i 12 anni che avevano ricevuto 4 dosi di vaccino antipertossico a cellule intere, DTP-IPV (Tetracoq) o DTP-IPV-ACT-HIB (Pentact-HIB/PENTACOQ), hanno dimostrato che una dose di richiamo con Tetravac è immunogena per tutti i componenti del vaccino ed è ben tollerata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

-

5.3 Dati preclinici di sicurezza

-

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Formaldeide

Fenossietanolo

Etanolo

Medium 199 [miscela complessa di aminoacidi (compresa la fenilalanina), sali minerali, vitamine ed altre sostanze (come il glucosio)]

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, fatta eccezione per quelli riportati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita monodose da 0,5 ml (vetro), con pistone (elastomero clorobromobutilico o gomma bromobutilica o gomma clorobutilica), ago presaldato e cappuccio copriago (elastomero).

Siringa preriempita monodose da 0,5 ml (vetro), con pistone (elastomero clorobromobutilico o gomma bromobutilica o gomma clorobutilica) e cappuccio (elastomero), senza ago.

Siringa preriempita monodose da 0,5 ml (vetro), con pistone (elastomero clorobromobutilico o gomma bromobutilica o gomma clorobutilica) e cappuccio (elastomero), con 1 ago separato (per ciascuna siringa).

Siringa preriempita monodose da 0,5 ml (vetro), con pistone (elastomero clorobromobutilico o gomma bromobutilica o gomma clorobutilica) e cappuccio (elastomero), con 2 aghi separati (per ciascuna siringa).

Confezioni da 1 o da 10.

E' possibile che non tutte le confezioni e presentazioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nel caso di siringhe senza ago, l'ago deve essere inserito saldamente all'estremità della siringa preriempita ruotandolo di 90°.

Agitare prima dell'uso, fino ad ottenere una sospensione omogenea di colore bianco torbido.

Tetravac può essere utilizzato per ricostituire il vaccino coniugato liofilizzato di *Haemophilus influenzae* di tipo b (Act-HIB®). Agitare la siringa preriempita fino a rendere omogeneo il contenuto. Aggiungere la sospensione al contenuto del flaconcino ed agitare accuratamente fino a dissolvere completamente la sostanza liofilizzata. Dopo la ricostituzione la sospensione deve essere di un colore bianco torbido.

Il vaccino deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur Europe
2 Avenue Pont Pasteur
69007 Lione (Francia)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

034127011 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "1 SIRINGA PRERIEMPITA MONODOSE CON AGO"
034127023 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON AGO"
034127035 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "1 SIRINGA PRERIEMPITA MONODOSE SENZA AGO"
034127047 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON AGO"
034127050 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON AGO E NUOVO CAPPuccio COPRIAGO"
034127062 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "1 SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO E NUOVO CAPPuccio COPRIAGO"
034127074 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "1 SIRINGA PRERIEMPITA MONODOSE SENZA AGO CON 1 AGO SEPARATO"
034127086 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "1 SIRINGA PRERIEMPITA MONODOSE SENZA AGO CON 2 AGHI SEPARATI"
034127098 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "10 SIRINGHE PRERIEMPITE MONODOSE SENZA AGO CON 10 AGHI SEPARATI"
034127100 - 0,5 ML SOSPENSIONE INIETTABILE "10 SIRINGHE PRERIEMPITE MONODOSE SENZA AGO CON 20 AGHI SEPARATI"

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 29/05/2000

Data del rinnovo più recente: 13/07/2012 (*data di fine procedura del rinnovo a livello europeo)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

