

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
ПРОДУКТА	20060041
Към Рег. №	
Разрешение №	65250 17-04-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕТРАКСИМ 0,5 ml инжекционна суспензия

TETRAxim 0.5 ml suspension for injection

Адсорбирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна) и полиомиелит (инактивирана)

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component) and poliomyelitis (inactivated) vaccine (adsorbed)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза (0,5 ml) съдържа:

Дифтериен токсид¹ не по-малко от 20 IU^{2,3} (30 Lf)

Тетаничен токсид¹ не по-малко от 40 IU^{3,4} (10 Lf)

Антигени на *Bordetella pertussis*:

Пертусис токсид¹ 25 микрограма

Филаментозен хемаглютинин¹ 25 микрограма

Полиомиелитен вирус (инактивиран)⁵

Тип 1 (щам Mahoney) 29 D-антигенни единици⁶

Тип 2 (щам MEF-1) 7 D-антигенни единици⁶

Тип 3 (щам Saukett) 26 D-антигенни единици⁶

¹ адсорбиран на алуминиев хидроксид, хидратиран (0,3 mg Al³⁺)

² като долна граница на доверителния интервал (p= 0,95) и не по-малко от 30 IU като средна стойност

³ или еквивалентна активност, определена чрез оценка на имуногенността

⁴ като долна граница на доверителния интервал (p= 0,95)

⁵ култивиран върху VERO клетки

⁶ Количествата на тези антигени са абсолютно същите като тези, изразени преди това като 40-8-32 D-антигенни единици, съответно за вируси тип 1, 2 и 3, когато са измерени чрез друг подходящ имунохимичен метод

Възможно е ТЕТРАКСИМ да съдържа следи от глутаралдехид, неомицин, стрептомицин и полимиксин В (вж. точка 4.4).

Помощно вещество с известно действие

Фенилаланин 12,5 микрограма
(вж. точка 4.3)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.

Суспензията е мътна белезникава.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този ваксина е показана за комбинирана профилактика на дифтерия, тетанус, коклюш и полиомиелит:

- за първична имунизация на деца навършили 2 месеца.
- за реимунизация една година след първичната имунизация, през втората година от живота.
- за реимунизация между 4 и 13-годишна възраст, според официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ТЕТРАКСИМ (DTaP-IPV) е формула с пълно съдържание на антиген(и).

Дозировка

Първична имунизация: 3 инжекции приложени с едномесечен интервал, т.е. според официалния имунизационен календар, на възраст 2, 3, 4 месеца.

Реимунизация: 1 инжекция една година след първичната имунизация, т.е. обикновено на възраст между 16 и 18 месеца.

Реимунизация между 4 и 13-годишна възраст: 1 инжекция. Бустер дозата на деца на възраст между 4 и 13 години трябва да се поставя в съответствие с официалните препоръки.

За първичната имунизация и за първата реимунизация, тази ваксина може да бъде приложена, като се използва за разтваряне на конюгатната ваксина срещу *Haemophilus influenzae* тип b ваксина (ActHib) или да се приложи едновременно с тази ваксина, но на две различни инжекционни места.

Начин на приложение

Ваксината се прилага интрамускулно.

Препоръчаното място на инжектиране е антеро-латералната част на бедрото (в средната му третина) при бебета и в делтоидната зона при деца на възраст между 4 и 13 години.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност:
 - към някое от активните вещества в ТЕТРАКСИМ
 - към някое от помощните вещества описани в точка 6.1
 - към глутаралдехид, неомицин, стрептомицин или към полимиксин В (вещества, които се използват при производството на ваксината и които могат да бъдат представени като следи в нея)
 - към ваксина срещу коклюш (цялоклетъчна или безклетъчна).
- Тежка реакция при предходно приложение на ваксината или на ваксина съдържаща същите вещества.
- Ваксинацията трябва да се отложи в случай на повишена температура или остро заболяване.
- Прогресираща енцефалопатия.
- Енцефалопатия в първите 7 дни след прилагане на предишна доза от ваксина, съдържаща коклюшни антигени (цялоклетъчни или безклетъчни коклюшни ваксини).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Иmunният отговор към ТЕТРАКСИМ може да бъде намален от имunosupресивно лечение или от имунен дефицит. В такива случаи, преди ваксинация се препоръчва се изчака края на лечението или болестта. Въпреки това, на лица с хроничен



имунодефицит, като HIV инфекция, се препоръчва ваксинация, дори и изработения имунен отговор да е ограничен.

- Ако при лица, при които след предходно приложение на ваксина съдържаща тетаничен токсид са възникнали синдром на Guillain-Barré или брахиален неврит, решението за ваксинация с ваксина съдържаща тетаничен токсид трябва да бъде основано на внимателна преценка на потенциалните ползи или рискове от ваксинация. Ваксинацията обикновено е оправдана при деца, чиято първична имунизационна схема е незавършена (т.е. по-малко от три приложени дози).
- Да не се прилага в кръвоносен съд: убедете се, че иглата не засяга кръвоносен съд.
- Да не се инжектира интрадермално.
- Както при всички инжекционни ваксини, ТЕТРАКСИМ трябва да се прилага внимателно при лица с тромбоцитопения или с нарушения в кръвосъсирването, тъй като при такива лица може да се наблюдава кръвене след интрамускулно приложение.
- Ваксинацията трябва да се предхожда от внимателен преглед на анамнезата (особено по отношение на предишни ваксинации и появата на нежелани реакции) и клиничен преглед.
- Синкоп може да се появи след или дори преди всяка ваксинация като психогенен отговор на инжектирането с иглата. Трябва да има процедури за предотвратяване на падане и нараняване и за справяне със синкопа.
- Ако е известно, че някоя от следните реакции е възникнала по време на приложение на ваксина, решението за по-нататъшно приложение на ваксини съдържащи коклюш трябва внимателно да се прецени:
 - Температура $\geq 40^{\circ}\text{C}$ в рамките на 48 часа без установена друга причина за това.
 - Колапс или подобно на шок състояние (хипотоничен-хипореактивен епизод) в рамките на 48 часа от ваксинацията.
 - Непрекъснат, неповлияващ се плач, продължаващ ≥ 3 часа, в рамките на 48 часа след ваксинацията.
 - Гърчове с или без температура в рамките на 3 дни след ваксинацията.
- Анамнеза за фебрилни гърчове, които не са свързани с предишна ваксинация, не е противопоказание за приложение на ваксината. В такива случаи е особено важно да се следи телесната температура 48 часа след ваксинацията и да се приемат редовно антипиретици по време на тези 48 часа.
- При анамнеза за нефебрилни гърчове, които не са свързани с предишна ваксинация, трябва да се потърси съвет от медицински специалист преди да се вземе решение за ваксинация.
- В случаи на едематозни реакции на долните крайници, появяващи се след инжектиране на ваксина, съдържаща *Haemophilus influenzae* тип b, двете ваксини, ваксината срещу дифтерия-тетанус-коклюш-полиомиелит и конюгатната ваксина срещу *Haemophilus influenzae* тип b, трябва да се инжектират на различни инжекционни места и в два различни дни.
- Както при всички инжекционни ваксини, трябва да има готовност за подходяща медицинска намеса и лечение в случай на рядка анафилактична реакция след приложението на ваксината.
- Потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането за 48 - 72 часа трябва да се има предвид, когато се прилага първична имунизация на преждевременно родени кърмачета (родени ≤ 28 гестационна седмица) и особено на тези с предишна анамнеза за незрялост на дихателната система. Тъй като ползата от ваксиниране при тази група деца е висока, ваксинацията не трябва да бъде прекратявана или отлагана.

ТЕТРАКСИМ съдържа фенилаланин, етанол и натрий

ТЕТРАКСИМ съдържа 12,5 микрограма фенилаланин във всяка доза от 0,5 ml. Фенилаланинът може да е вреден за хора с фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което натрият фенилаланин, тъй като не може да се отстранява нормално от тялото.

ТЕТРАКСИМ съдържа 2 mg алкохол (етанол) във всяка доза от 0,5 ml. Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има забележими ефекти.



ТЕТРАКСИМ съдържа по-малко от 1 mmol натрий на доза, което на практика означава, че не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Този ваксина може да се прилага едновременно, но на две различни места с ваксините M-M-RVAXPRO или HBVAXPRO.

ТЕТРАКСИМ може да се използва за разтваряне на лиофилизирана Act-HiB® ваксина (*Haemophilus influenzae* тип b).

ТЕТРАКСИМ може да се прилага едновременно с ваксини срещу морбили-паротит-рубеола (MMR) и срещу варицела, но на две различни места за инжектиране.

Освен в случай на имunosупресивна терапия (вж. точка 4.4), не се съобщава за значимо клинично взаимодействие с други видове лечение или биологични продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Неприложимо.

ТЕТРАКСИМ е предназначена за приложение само при деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

ТЕТРАКСИМ е предназначена за приложение само при деца.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а- Резюме на профила на безопасност

При клинични проучвания при деца, на които е приложен ТЕТРАКСИМ като първична серия, самостоятелно или в комбинация с ваксината АктХИБ, най-често съобщаваните реакции са били локални реакции, на мястото на инжектиране, необичаен плач, намален апетит и раздразнителност. Тези признаци и симптоми обикновено възникват в рамките на 48 часа след ваксинацията и могат да продължат за 48 - 72 часа. Те преминават спонтанно не изисквайки специфично лечение.

След прилагане първичната серия, честотата на реакциите на инжекционното място имат тенденция да се увеличават с прилагане на бустер дозата.

Профилът на безопасност на ТЕТРАКСИМ не се различава значително между различните възрастови групи, обаче нежелани реакции, като миалгия, неразположение и главоболие са специфични за деца ≥ 2 годишна възраст.

б- Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изредени според тяхната честота, използвайки следната конвенция:

- Много чести: $\geq 1/10$
- Чести: $\geq 1/100$ и $< 1/10$
- Нечести: $\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$
- Редки: $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$
- Много редки: $< 1/10\ 000$
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка. На база на спонтанни съобщения, тези нежелани реакции са съобщавани много рядко след търговска употреба на ТЕТРАКСИМ. Съобщенията са правени доброволно от



популация с неустановен размер, като не винаги е възможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота или да се установи връзка с приложената ваксина. Поради това, тези нежелани реакции са категоризирани в категория с честота „неизвестна“.

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични изпитвания и постмаркетингови наблюдения

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Лимфаденопатия
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Незабавна реакция на свръхчувствителност, като оток на лицето, ангиоедем, оток на Квинке, анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Анорексия (хранителни нарушения)
Психични нарушения	Много чести	Нервност (раздразнителност), Необичаен плач
	Чести	Безсъние (разстройства на съня)
	Нечести	Продължителен неповлияващ се плач
Нарушения на нервната система	Много чести	Сомнолентност (сънливост), главоболие
	С неизвестна честота	Гърчове с или без температура, синкоп
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане
	Чести	Диария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Обрив, еритем, уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Зачервяване на мястото на инжектиране Болка на мястото на инжектиране Оток на мястото на инжектиране Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Неразположение
	Чести	Уплътнение на мястото на инжектиране
	Нечести	Зачервяване и подуване ≥ 5 см на мястото на инжектиране Температура $\geq 39^{\circ}\text{C}$
	Редки	Температура $> 40^{\circ}\text{C}$ (висока температура)
	С неизвестна честота	Обширни реакции на мястото на инжектиране*

*Вижте точка "в"

в- Описание на избрани нежелани реакции

- Обширни реакции на мястото на инжектиране (> 50 mm), включващи обширно подуване на крайника от мястото на инжектиране до едната или двете стави са съобщавани при деца. Тези реакции започват в рамките на 24 - 72 часа след ваксинацията и могат да са придружени със симптоми като еритем, загаряване, чувствителност или болка на мястото на инжектиране. Те преминават спонтанно в рамките на 3 - 5 дни. Рискът изглежда зависим от броя на предходно приложените дози на ваксини съдържащи безклетъчен коклюш, с по-висок риск след приложение на 4-та и 5-та доза.
- Хипотонични-хипореактивни епизоди са били съобщавани след приложение на ваксини съдържащи коклюш.
- Едематозни реакции, засягащи единия или двата долни крайника могат да настъпят след ваксинация с ваксина, съдържаща *Haemophilus influenzae* тип b. Тези реакции се появяват главно след първичните инжекции и се наблюдават в рамките на първите няколко часа след



вакцинацията. Придружаващите симптоми могат да включват цианоза, зачервяване, преходна пурпура и силен плач. Всички реакции отзвучават спонтанно без усложнения в рамките на 24 часа.

- Такъв случай е съобщаван по време на клинично проучване, направено с ваксина срещу дифтерия-тетанус-безклетъчен коклюш-полиомиелит ТЕТРАКСИМ приложена едновременно с *Haemophilus influenzae* тип b конюгатна ваксина на две отделни инжекционни места.
- Когато ТЕТРАКСИМ е показан за приложение на деца между 4 и 13 години, като късен бустер, реакциите към ТЕТРАКСИМ при деца от тази възрастова група са по-ниски или еднакви като честотата с реакциите съобщавани след приложение на ваксина DTP-IPV (цялоклетъчен коклюш) или ваксина DT-IPV при същата възрастова група.

г- **Възможни нежелани реакции** (т.е. не са били съобщавани точно с ТЕТРАКСИМ, но с други ваксини, съдържащи един или няколко антигена, съдържащи се в ТЕТРАКСИМ).

Нарушения на нервната система

- Синдром на Guillain-Barre и брахиален неврит след приложение на ваксина съдържаща тетаничен токсин.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Апнея при преждевременно родени кърмачета (родени ≤ 28 гестационна седмица, вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не е документирано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

ВАКСИНА СРЕЩУ ДИФТЕРИЯ, ТЕТАНУС, КОКЛЮШ И ПОЛИОМИЕЛИТ
(J: Антиинфекциозни)

Фармакотерапевтична група: комбинирана бактериална и вирусна ваксина,
АТС код: J07CA02.

Дифтерийният и тетаничният токсин са детоксикирани с използване на формалдехид и след това са пречистени.

Полиомиелитната ваксина е получена чрез размножаване на полиомиелитни вируси тип 1, 2 и 3 във Vero клетки, пречистване и инактивиране с използване на формалдехид.

Безклетъчните коклюшни съставки (пертусис токсин - PT и филаментозен хемагглютинин - FNA) са екстрахирани от култури на *Bordetella pertussis* и са пречистени. Пертусис токсинът е детоксикиран с glutaraldehyde и така е превърнат в пертусис токсин (PTxd). FNA е нативен. Установено е, че PTxd и FNA са два компонента от голямо значение за защитата срещу коклюш.



Проучвания за имуногенност при малки деца показват, че всички деца (100%), ваксинирани с три дози ваксина от 2 месечна възраст, са достигнали протективни титри ($> 0,01$ IU/ml) на антителата срещу дифтерийния и срещу тетаничния антигени.

За коклюша, един до два месеца след третата доза на първичната имунизация, четирикратно повишение на титъра на антителата срещу РТ и FHA е постигнато при 87% от децата.

Най-малко 99,5% от децата с първична имунизация имат протективни титри на антителата срещу полиомиелитни вируси тип 1, 2 и 3 (≥ 5 изразени като реципрочната стойност на разреждането при серонеутрализация) и се считат за защитени от полиомиелит.

След първата реимунизация (на 16 - 18 месечна възраст) всички деца са достигнали защитни титри на антителата срещу дифтерия ($> 0,1$ IU/ml), тетанус ($> 0,1$ IU/ml) и 87,5% срещу полиомиелитни вируси (≥ 5 , изразени като реципрочната стойност на разреждането при серонеутрализация).

Нивата на сероконверсия за антителата срещу коклюш (титри четирикратно по-високи от титрите преди ваксинацията) са били 92,6% за РТ и 89,7% за FHA.

Имунен отговор след бустерна инжекция при деца на възраст между 4 и 13 години

В клинични изпитвания с ТЕТРАКСИМ при деца на възраст между 4 и 13 години отговорите към реимунизацията срещу дифтерия, тетанус, полиомиелитни вируси типове 1, 2, 3 и коклюшни антигени са високи и надвишават серопротективните нива за дифтерия ($\geq 0,1$ IU/ml), тетанус ($\geq 0,1$ IU/ml) и полиомиелитни вируси типове 1, 2, 3 (≥ 8 изразени чрез реципрочно разреждане при серонеутрализацията).

В изпитване, проведено при деца на възраст между 11 и 13 години, е демонстриран анамнестичен отговор срещу тетаничния, дифтерийния и полиомиелитния компоненти.

Ефикасност и ефективност на защитата срещу коклюш:

Ефикасността на ваксината за антигените на безклетъчен коклюш (aP), които се съдържат в ТЕТРАКСИМ, срещу дефинирания от СЗО като най-тежък типичен коклюш (≥ 21 дни пароксизмална кашлица) е документирана в рандомизирано двойно-сляпо проучване при кърмачета с първична серия от 3 дози в силно ендемична държава (Сенегал).

Дългосрочната способност на aP антигените, съдържащи се в ТЕТРАКСИМ, да намаляват честотата на случаите на коклюш и да контролират заболяването от коклюш е демонстрирана в 10-годишно национално наблюдение на коклюша в Швеция с ваксината ПЕНТАКСИМ.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно прилагане, локална поносимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- среда 199 Hanks без фенолово червено (комплексна смес от аминокиселини (включително фенилаланин), минерални соли, витамини и други компоненти (като глюкоза))
- ледена оцетна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH)
- формалдехид
- феноксиетанол
- етанол, безводен
- вода за инжекции.

За адсорбента: вижте точка 2.



6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със запушалка на буталото (хлоробутилова или бромобутилова) с прикрепена игла и предпазител на иглата (еластомер) - опаковка x 1 бр.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със запушалка на буталото (хлоробутилова или бромобутилова) с прикрепена игла и предпазител на иглата (еластомер) - опаковка x 10 бр.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със запушалка на буталото (хлоробутилова или бромобутилова) и капачка на върха (еластомер) без игла - опаковка x 1 бр.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със запушалка на буталото (хлоробутилова или бромобутилова) и капачка на върха (еластомер) без игла - опаковка x 10 бр.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със запушалка на буталото (хлоробутилова или бромобутилова) и капачка на върха (еластомер) с две отделни игли - опаковка x 1 бр.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със запушалка на буталото (хлоробутилова или бромобутилова) и капачка на върха (еластомер) с две отделни игли - опаковка x 10 бр.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със запушалка на буталото запушалка (хлоробутилова или бромобутилова) и капачка на върха (еластомерна) с отделна игла - опаковка x 1 бр.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със запушалка на буталото (хлоробутилова или бромобутилова) и капачка на върха (еластомерна) с отделна игла - опаковка x 10 бр.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

За спринцовките без прикрепена игла, отделната игла трябва да се постави плътно към спринцовката, завъртайки я до една четвърт.

ТЕТРАКСИМ може да бъде използван за разтваряне на конюгатна ваксина срещу *Haemophilus influenzae* тип b (ActHib).

Преди инжектиране спринцовката трябва да се разклати до получаване на хомогенна мътна белезникава суспензия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur



14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060041

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.02.2006 г.
Дата на последно подновяване: 15.06.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

5 април 2024

