

TETRAVAC

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose di vaccino da 0,5 ml contiene:

Principi attivi:

Tossoide difterico purificato non meno di 30 Unità Internazionali (U.I.#)

Tossoide tetanico purificato non meno di 40 Unità Internazionali (U.I.*)

Tossoide pertossico purificato (PTxd) 25 mg

Emoagglutinina filamentosa purificata (FHA) 25 mg

Poliovirus inattivato di tipo 1 (Mahoney) 40 unità di Antigene D**

Poliovirus inattivato di tipo 2 (MEF-1) 8 unità di Antigene D**

Poliovirus inattivato di tipo 3 (Saukett) 32 unità di Antigene D**

Valore medio

* Limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0.95$).

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

Le tossine difteriche e tetaniche si ottengono da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani*, vengono quindi detossificate con formaldeide, e successivamente purificate.

Il vaccino della poliomielite si ottiene dalla propagazione del virus della poliomielite tipo 1,2 e 3 su cellule Vero, purificate e successivamente inattivate con formaldeide.

I componenti del pertosse acellulare (PT and FHA) vengono estratti da colture di *Bordetella pertussis* e quindi purificati separatamente. La tossina pertossica (PT) viene detossificata con glutaraldeide dando luogo quindi al tosoide (PTxd). L'FHA è nativa. È stato dimostrato che il PTxd e l' FHA sono due componenti molto importanti per la protezione contro la pertosse.

FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

INFORMAZIONI CLINICHE

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 questo vaccino o con il vaccino difterico, tetanico, pertossico (a cellule intere o acellulare) e della poliomielite.

Posologia e modo di somministrazione

Vaccinazione primaria:

In accordo con i programmi Nazionali vaccinali 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 ; 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 3 adose al 12° mese di vita.

Richiamo (Booster):

Una 4 adose 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 nei bambini che ad una età compresa tra 2 e 6 mesi hanno ricevuto un vaccino difterico, tetanico, pertossico (a cellule intere o acellulare) e della poliomielite, 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 essere somministrato in bambini di 5-6 anni di età o in bambini di 8-12 anni, precedentemente vaccinati con un vaccino antipertosse a cellule intere (quattro dosi).

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

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

Controindicazioni

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di febbre o di malattia in fase acuta.

Ipersensibilità accertata ad uno o più componenti del vaccino o ai vaccini antipertosse (acellulari o a cellule intere).

Encefalopatia in fase evolutiva.

Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

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

Deve essere sempre disponibile una adeguata attrezzatura medica per poter prontamente intervenire in caso di reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del prodotto.

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 dello stato di immunodepressione.

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.

Il ciclo vaccinale dovrà essere sospeso nei soggetti che hanno in precedenza manifestato una reazione grave nell'arco delle 48 ore successive alla somministrazione di un vaccino che conteneva componenti pertossici, come per esempio:

febbre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ non riferibile ad altre cause identificabili; pianto inconsolabile, persistente e di una durata maggiore di 3 ore; convulsioni associate o meno a ipertermia; reazioni allergiche; episodi di ipotonia; iporesponsività.

Interazioni Con l'esclusione della concomitante terapia immunosoppressiva (vedi il paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"), non è stata riportata nessuna significativa interazione clinica con altri trattamenti o prodotti biologici. È stato effettuato uno studio di interazione specifico sulla co-somministrazione di Tetravac utilizzato per la ricostituzione del vaccino liofilizzato anti-Haemophilus influenzae di tipo b (ACT-HIB) e del vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MMRII).

Gravidanza ed allattamento

Non pertinente. Il vaccino è destinato al solo impiego pediatrico.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non pertinente. Il vaccino è destinato al solo impiego pediatrico.

Effetti indesiderati

Quando Tetravac viene somministrato come vaccinazione primaria, le reazioni più frequentemente riportate includono irritabilità (20.2%), e reazioni locali nel sito di iniezione come eritema (9%) e indurimento ≥ 2 cm (12%).

Questi segni e sintomi usualmente si manifestano entro le 48 ore successive alla vaccinazione e possono persistere per 48-72 ore; si risolvono spontaneamente senza richiedere terapia specifica.

In alcuni Paesi, Tetravac può essere somministrato come ultimo richiamo (booster) nei bambini di età compresa tra 5 e 12 anni. Le reazioni osservate nei bambini appartenenti a questo gruppo di età sono minori o di frequenza rispettivamente pari a quella successiva alla somministrazione di DTP-IPV (pertosse a cellule intere) o di DT-IPV in bambini della stessa età.

Reazioni comuni (1%):

Reazioni nel sito iniezione:

eritema indurimento

Reazioni sistemiche:

febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ irritabilità sonnolenza alterazioni dell'alimentazione e del sonno diarrea vomito

Reazioni meno comuni (0.1% a 1%):

eritema ed edema ≥ 5 cm nel sito di iniezione febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ pianto prolungato inconsolabile

Reazioni rare (0.1%):

febbre alta (> 40 °C)

In seguito all'uso di Tetravac non sono stati riportati episodi di convulsioni o di ipotonia iporesponsività, ma tali episodi sono stati riportati per altri vaccini antipertosse. Pertanto non si può escludere che tali reazioni possano comparire. In studi clinici controllati condotti su più di 6000 neonati e 2000 bambini di età compresa tra 12 e 24 mesi e 230 bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, non sono state osservate altre reazioni severe correlate all'uso del vaccino. L'incidenza di queste reazioni potrà essere valutata soltanto quando sarà stato vaccinato un numero notevolmente più elevato di bambini.

Sono state riportate rare reazioni edematose agli arti inferiori in seguito all'uso di vaccini che contenevano antigeni di *Haemophilus influenzae* tipo b. Queste reazioni comprendevano edema con cianosi o porpora transitoria, comparivano durante le prime ore successive alla vaccinazione e si risolvevano prontamente e spontaneamente senza sequele. Tali reazioni non erano associate a sintomi cardio-respiratori. Un caso simile è stato tuttavia riportato nel corso di uno studio clinico condotto con il vaccino difterico, tetanico, pertossico acellulare, e della poliomielite (Tetravac) somministrato simultaneamente, ma in due siti separati, con il vaccino anti-*Haemophilus influenzae* tipo b.

Sovradosaggio

Non pertinente.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Proprietà farmacodinamiche

Vaccini batterici e virali combinati ATC n. J07C A02

Proprietà farmacocinetiche

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 titolo protettivo anticorpale (≥ 0.01 UI/ml) agli antigeni difterico e tetanico.

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

Inoltre, almeno il 99.5% dei vaccinati, presentava 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 quindi 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 della dose di richiamo, l'efficacia protettiva di questo vaccino antipertossico acellulare è risultata inferiore rispetto a quella del vaccino 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 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).

Nel corso di studi di immunizzazione condotti in bambini di età compresa tra 12 e 24 mesi, che avevano ricevuto in un ciclo di vaccinazione primaria a 3 dosi il vaccino antipertossico a cellule intere (il DTP-IPV (Tetracoq) o il DTP-IPV-ACT-HIB (Pentact-HIB /PENTACOQ), si è dimostrato che una dose di richiamo con Tetravac è ben tollerata e che tutti i componenti del vaccino sono immunogeni.

In altri 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) , si è dimostrato che una dose di richiamo con Tetravac è immunogena per tutti i componenti del vaccino ed è ben tollerata.

Dati preclinici di sicurezza

INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Eccipienti

Iossido di alluminio (espresso come Al +3) 0.30 mg, formaldeide 12.5 mg, 2-fenossietanolo 2.5 ml, medium 199* in acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 0.5 ml.

Il Medium 199 è un complesso di aminoacidi, sali minerali, vitamine ed altre sostanze diluite in acqua per preparazioni iniettabili.

Incompatibilità

Il vaccino non deve essere mescolato con altre specialità medicinali con l'eccezione del vaccino Act-HIB.

Periodo di validità

42 mesi

Speciali precauzioni per la conservazione

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

Non congelare.

Natura e contenuto della confezione

Siringa pre-riempita monodose da 0,5 ml di vetro di tipo I, con pistone in elastomero clorobutilico e copriago in elastomero.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione

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

Tetravac può essere utilizzato per ricostituire il vaccino coniugato liofilizzato a base di Haemophilus influenzae di tipo b (ACT-HIB). Agitare la siringa pre-riempita fino a rendere omogeneo il contenuto. Aggiungere la sospensione al contenuto del flacone ed agitare accuratamente fino a dissolvere completamente la sostanza liofilizzata. Dopo la ricostituzione la sospensione assume un colore bianco-opalescente.

Il vaccino deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

Titolare AIC e distributore in Italia:

AVENTIS PASTEUR MSD snc
8, Rue Jonas Salk, Lione - Cedex 07, Francia

Rappresentata in Italia da:
AVENTIS PASTEUR MSD Spa
Via degli Aldobrandeschi, 15 - 00163, Roma

Produttore:
AVENTIS PASTEUR S.A.
Campus Merieux 1541, Avenue Marcel Mèrieux
69280 Marcy l'Etoile, Francia

NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astuccio contenente 1 siringa pre-riempita con ago

AIC n. 034127011/M

Astuccio contenente 10 siringhe pre-riempite con ago

AIC n. 034127023/M

Astuccio contenente 1 siringa pre-riempita senza ago

AIC n. 034127035/M

Astuccio contenente 10 siringhe pre-riempite senza ago

AIC n. 034127047/M

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/05/00

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Maggio 2000