

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tetravac, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Difterie-, tetanus-, kinkhoest- (acellulair, component) en poliomyelitis- (geïnactiveerd) vaccin (geadsorbeerd)

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een dosis (0,5 ml) bevat:

Difterietoxoïd ¹	niet minder dan 20 IE ^{2,3} (30 Lf)
Tetanustoxoïd ¹	niet minder dan 40 IE ^{3,4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> antigenen	
Kinkhoesttoxoïd ¹	25 microgram
Filamenteus Hemagglutinine ¹	25 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd) ⁵	
Type 1 (Mahoney).....	29 D-antigeen-eenheden ⁶
Type 2 (MEF-1).....	7 D-antigeen-eenheden ⁶
Type 3 (Saukett).....	26 D-antigeen-eenheden ⁶

¹ Geadsorbeerd op aluminiumhydroxide, gehydrateerd (0,3 mg Al³⁺)

² Onderste grens van het confidentie interval (p = 0,95) en niet minder dan 30 IE als gemiddelde waarde

³ Of gelijkwaardige activiteit bepaald door immunogeniciteitsevaluatie

⁴ Onderste grens van het confidentie interval (p = 0,95)

⁵ Gekweekt op Vero-cellen

⁶ Deze antigeenhoeveelheden zijn strikt hetzelfde als de hoeveelheden die eerder werden uitgedrukt als 40-8-32 D-antigeeneenheden, respectievelijk voor virustype 1, 2 en 3, bij meting met een andere geschikte immunochemische methode.

Het vaccin kan sporen van glutaraldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B bevatten die tijdens het productieproces worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Fenylalanine12,5 microgram

(Zie rubriek 4.4.).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Tetravac is een witachtige troebele suspensie.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tetravac is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie van zuigelingen en kinderen vanaf 2 maanden tegen difterie, tetanus, kinkhoest en poliomyelitis.

Het vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tetravac (DTaP-IPV) is een formulering met volledig(e) antigen(en).

Dosering

Primo-vaccinatie en eerste herhalingsdosis :

De primaire vaccinatie bestaat uit 2 doses (met een interval van ten minste 2 maanden) of 3 doses (met een interval van ten minste 1 maand) gevolgd door een herhalingsvaccinatie vanaf de leeftijd van 12 maanden, in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

Aanvullende herhalingsvaccinatie :

Voor personen van 4 tot en met 13 jaar moet één enkele dosis worden gegeven voor herhalingsvaccinatie, in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

Wijze van toediening

Tetravac dient intramusculair ingespoten te worden.

Toediening moet bij voorkeur worden uitgevoerd aan het anterolaterale deel van de bovendij bij zuigelingen en in de deltaspier bij oudere kinderen.

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voor het gebruik of toedienen van het geneesmiddel.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Gekende systemische overgevoelighedsreactie op een bestanddeel van Tetravac vermeld in rubriek 6.1 of een vaccin dat dezelfde stoffen bevat of op kinkhoestvaccins (acellulaire of hele cel kinkhoest).

- Evolutive encefalopathie.
- Encefalopathie binnen 7 dagen na toediening van een vorige dosis van een vaccin met kinkhoestantigenen (whole of acellulaire kinkhoestvaccins).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Speciale waarschuwingen voorafgaand aan immunisatie

- Aangezien elke dosis niet-detecteerbare sporen van glutaaraldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B kan bevatten, moet voorzichtigheid worden betracht wanneer het vaccin wordt toegediend aan personen met overgevoeligheid voor deze stoffen.
- Vaccinatie moet worden uitgesteld in geval van febriele of acute ziekte.
- Als het syndroom van Guillain-Barré of brachiale neuritis is opgetreden bij personen na het toegediend krijgen van een vorig vaccin met tetanusantoxine, moet de beslissing om een vaccin met tetanusantoxine te geven, worden genomen na zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's van vaccinatie. Vaccinatie is meestal gerechtvaardigd voor zuigelingen bij wie de primaire immunisatieschema's onvolledig zijn (d.w.z., minder dan drie toegediende doses).
- De immunogeniciteit van Tetravac kan worden verminderd door immunosuppressieve behandeling of immunodeficiëntie. Het wordt dan aanbevolen om te wachten tot het einde van de behandeling of ziekte voordat u vaccineert. Vaccinatie van personen met chronische immunodeficiëntie, zoals hiv-infectie, wordt echter aanbevolen, zelfs als de immuunrespons

beperkt kan zijn.

- Vaccinatie moet worden voorafgegaan door screening van de medische voorgeschiedenis (vooral met betrekking tot vaccinatiesgeschiedenis en het optreden van bijwerkingen) en een klinisch onderzoek.
- Als bekend is dat een van de volgende bijwerkingen zich heeft voorgedaan bij het toegediend krijgen van het vaccin, moet de beslissing om verdere doses te geven van het vaccin dat kinkhoest bevat, zorgvuldig worden overwogen:
 - Koorts ≥ 40 °C binnen 48 uur zonder andere aanwijsbare oorzaak,
 - Collaps of toestand lijkend op een shock (hypotone-hyporesponsieve episode) binnen 48 uur na vaccinatie,
 - Aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende ≥ 3 uur binnen 48 uur na vaccinatie,
 - Convulsies met of zonder koorts, optredend binnen 3 dagen na vaccinatie.
- Een voorgeschiedenis van febrile convulsies die geen verband houden met een vorige injectie met een vaccin is geen contra-indicatie voor vaccinatie.

In dit opzicht is het met name belangrijk om de temperatuur in de 48 uur na vaccinatie te controleren en regelmatig antipyretische behandeling te geven gedurende 48 uur.

Een voorgeschiedenis van febrile convulsies die geen verband houden met een vorige injectie met een vaccin, moet worden beoordeeld door een specialist voordat wordt besloten om te vaccineren.

In het geval van oedemateuze reacties die optreden in de onderste ledematen na injectie van een *Haemophilus influenzae* type b-bevattend vaccin, moeten de twee vaccins, diphtheria-tetanus-pertussis-poliomyelitis en het *Haemophilus influenzae* type b-conjugaatvaccin, worden toegediend op twee afzonderlijke injectieplaatsen en op twee verschillende dagen.

Speciale populatie

- Het mogelijke risico op apneu en de noodzaak van respiratoire controle gedurende 48-72 uur moeten worden overwogen bij het toedienen van de primaire immunisatieserie aan zeer premature zuigelingen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap) en met name voor degenen met een voorgeschiedenis van respiratoire onvolwassenheid. Aangezien het voordeel van vaccinatie hoog is in deze groep zuigelingen, mag vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

- Niet intravasculair toedienen. Niet intradermaal toedienen.
- Zoals met alle injecteerbare vaccins, moet Tetravac voorzichtig worden toegediend aan patiënten met trombocytopenie of een bloedingstoornis, aangezien bloeding mogelijk is na intramusculaire toediening aan deze patiënten.
- Syncope kan optreden na, of zelfs voor, elke vaccinatie als psychogene reactie op de naaldinjectie. Er dienen procedures gehanteerd te worden om vallen en verwondingen te voorkomen en om op gepaste wijze om te gaan met syncope reacties.
- Zoals met alle injecteerbare vaccins, moet aangewezen medische behandeling beschikbaar zijn en moet er nauwlettend toezicht zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een anafylactische reactie zou voordoen.

Tetravac bevat fenylalanine, ethanol en natrium

Tetravac bevat 12,5 microgram fenylalanine per dosis van 0,5 ml. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor personen met fenylketonurie (PKU), een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Tetravac bevat 2 mg alcohol (ethanol) per 0,5 ml dosis. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen merkbaar effect.

Tetravac bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit vaccin kan gelijktijdig worden toegediend of in combinatie met het *Haemophilus influenzae* type b conjugaatvaccin (Act-HIB), zie rubriek 4.8.

Dit vaccin kan gelijktijdig worden toegediend met vaccins die mazelen, bof, rode hond (BMR) en varicella bevatten of het HepB-vaccin, op afzonderlijke injectieplaatsen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In drie klinische studies werden meer dan 2800 zuigelingen gevaccineerd met Tetravac, gelijktijdig toegediend met Act-Hib op één of twee injectieplaatsen.

Meer dan 8400 doses werden toegediend als een primaire serie en de meest gemelde reacties waren onder meer: prikkelbaarheid (20,2%), lokale reacties op de injectieplaats zoals roodheid > 2 cm (9%) en induratie > 2 cm (12%). Deze tekens en symptomen treden gewoonlijk op binnen 48 uur na de vaccinatie en kunnen 48-72 uur duren. Ze verdwijnen spontaan, zonder dat een specifieke behandeling nodig is.

Na de primo-vaccinatie neigen de frequenties van reacties op de injectieplaats toe te nemen met het herhalingsvaccin.

Het veiligheidsprofiel van Tetravac verschilt niet significant tussen de verschillende leeftijdsgroepen, maar sommige bijwerkingen zoals myalgie, malaise en hoofdpijn komen specifiek voor bij kinderen van ≥ 2 jaar oud.

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie:

- Zeer vaak: $\geq 1/10$
- Vaak: $\geq 1/100$ en $< 1/10$
- Soms: $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
- Zelden: $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
- Zeer zelden: $< 1/10.000$
- Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en toezicht na het op de markt brengen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reacties zoals gezichtsoedeem, Quincke oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie (voedingsstoornissen)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Zenuwachtigheid (prikkelbaarheid) Abnormaal huilen
	Vaak	Slapeloosheid (slaapstoornissen)
	Soms	Lang en ontroostbaar huilen
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid Hoofdpijn
	Niet bekend	Convulsies met of zonder koorts Syncope
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Braken
	Vaak	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Allergieachtige symptomen, zoals verschillende typen huiduitslag, erytheem en urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Roodheid op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats Zwelling op de injectieplaats Pyrexie (koorts) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Malaise
	Vaak	Induratie op de injectieplaats
	Soms	Roodheid en zwelling ≥ 5 cm op de injectieplaats Koorts $\geq 39^{\circ}\text{C}$
	Zelden	Koorts $\geq 40^{\circ}\text{C}$
	Niet bekend	Reacties op de injectieplaats van grote omvang (> 50 mm), waaronder ernstige zwelling van de ledematen vanaf de injectieplaats voorbij één of beide gewrichten. *

*Deze reacties beginnen binnen 24-72 uur na de vaccinatie en kunnen gepaard gaan met symptomen zoals erytheem, warmte, gevoeligheid of pijn op de injectieplaats. Ze verdwijnen spontaan binnen 3-5 dagen.

Het risico lijkt afhankelijk te zijn van het aantal vorige doses van acellulaire kinkhoestbevattende vaccins, met een groter risico na de 4e en 5e doses.

Bij reeds gecommercialiseerde vaccins die de geconjugeerde *Haemophilus influenzae* type b valentie bevatten, werden enkele zeldzame gevallen van oedemateuze reacties in de onderste ledematen vastgesteld. Als deze reactie optreedt, gebeurt dit na primaire injecties en wordt het waargenomen binnen de eerste paar uur na de vaccinatie. Deze reacties omvatten oedeem met cyanose, roodheid, kortstondige purpura of hevig huilen en verdwijnen spontaan zonder restverschijnselen binnen de 24 uur.

Deze reactie kan optreden wanneer het Tetravac en *Haemophilus influenzae* type b conjugaatvaccin gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Als Tetravac als late herhalingsvaccin aangewezen is voor kinderen van 4 tot 13 jaar zijn de gerapporteerde bijwerkingen na toediening van Tetravac bij kinderen van deze leeftijdsklasse, gelijk of lager dan na toediening van het (whole) kinkhoestvaccin DKT-Polio, of DT-Polio op dezelfde leeftijd.

Mogelijke bijwerkingen

(d.w.z. ze zijn niet rechtstreeks gemeld met Tetravac, maar met andere vaccins die een of meer van de antigene bestanddelen van Tetravac bevatten):

- Het syndroom van Guillain-Barré en brachiale neuritis zijn gemeld na toediening van een tetanusantoxine-bevattend vaccin.
- Apneu bij zeer premature zuigelingen (geboren \leq 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).
- Hypotone-hyporesponsieve episodes.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden opgevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten : www.fagg.be – Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: gecombineerde bacteriële en virale vaccins (difterie-kinkhoest-poliomyelitis-tetanus),
ATC code: J07CA02

Werkingsmechanisme:

Bescherming na vaccinatie wordt geboden door de inductie van neutraliserende antilichamen tegen het diphtheria-tetanus-pertussis-poliomyelitis vaccin.

Voor difterie, tetanus en polio zijn er vastgestelde correlaties van bescherming die in de klinische studies werden beoordeeld (*zie hieronder*). Het mechanisme van bescherming tegen kinkhoestziekte is niet goed begrepen. De werkzaamheid van de acellulaire kinkhoestantigenen in Tetravac werd echter aangetoond in een studie in Senegal (*zie Werkzaamheid en doeltreffendheid bij het beschermen tegen kinkhoest*).

Immunorespons na primo-vaccinatie:

Studies naar het immunogeen vermogen hebben uitgewezen dat alle zuigelingen (100%) die met drie vaccindoses gevaccineerd werden vanaf de leeftijd van 2 maanden, een seroprotectieve antilichaamtiter (\geq 0,01 IE/mL) tegen de difterie- en tetanusantigenen ontwikkelden.

Wat kinkhoest betreft, had meer dan 87% van de zuigelingen één tot twee maanden na de primo-vaccinatie met 3 doses, vier keer hogere anti-PT- en anti-FHA antistoftiters ontwikkeld.

Na primaire vaccinatie had ten minste 99,5% van de kinderen seroprotectieve antilichaamtiters tegen poliomyelitisvirus type 1, 2 en 3 (\geq 5, uitgedrukt door wederzijdse verdunning in seroneutralisatie) en werden beschouwd als beschermd tegen poliomyelitis.

Immunorespons na herhalingsvaccinatie:

Na de eerste herhalingsvaccinatie (16-18 maanden) ontwikkelden alle peuters beschermende antilichamen tegen difterie (> 0,1 IE/ml), tetanus (> 0,1 IE/ml) en 87,5% tegen poliomyelitisvirussen (≥ 5 zoals uitgedrukt door wederzijdse verdunning in seroneutralisatie).

Het seroconversiepercentage in kinkhoestantilichamen (titers hoger dan viermaal de prevaccintiters) is 92,6% voor PT en 89,7% voor FHA.

Immuunrespons na herhalingsvaccinatie bij personen tussen 4 en 13 jaar oud:

In klinische onderzoeken met Tetravac bij personen tussen 4 en 13 jaar oud waren de herhalingsvaccinatieresponsen tegen difterie-, tetanus-, poliovirus type 1, 2, 3- en kinkhoestantigenen hoog en boven de seroprotectieve spiegels voor difterie (≥ 0,1 IE/mL), tetanus (≥ 0,1 IE/mL) en poliovirus type 1, 2, 3 (≥8 zoals uitgedrukt door omkering van verdunning bij seroneutralisatie).

In een onderzoek uitgevoerd bij personen tussen 11 en 13 jaar oud werden anamnesticke reacties op tetanus, difterie en poliovirus aangetoond.

Werkzaamheid en doeltreffendheid bij bescherming tegen kinkhoest:

De werkzaamheid van het vaccin voor acellulaire kinkhoest (aP) antigenen in Tetravac tegen de meest ernstige vorm van typische kinkhoest zoals gedefinieerd door de WHO (≥ 21 dagen paroxysmaal hoesten) wordt gedocumenteerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij zuigelingen met een primovaccinatie van 3 dosissen in een sterk endemisch land (Senegal).

Het vermogen op lange termijn van de aP-antigenen in Tetravac om de kinkhoestincidentie te verminderen en kinkhoest onder controle te krijgen, werd aangetoond in een 10-jarig nationaal kinkhoesttoezicht in Zweden met het Pentaxim/Pentavac-vaccin.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Formaldehyde
- Ijsazijn en/of natriumhydroxide voor pH-aanpassing
- Fenoxylethanol
- Ethanol watervrij
- Medium 199 Hanks zonder fenolrood [complex milieu dat aminozuren (waaronder fenylalanine), minerale zouten, vitaminen en andere stoffen (zoals glucose) bevat]
- Water voor injecties

Voor adsorbens: zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, behalve het *Haemophilus influenzae* type b conjugaatvaccin [Act-HIB] – zie rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vorgevulde spuit (type 1 glas) met 1 dosis van 0,5 ml, met plunjer stopper (bromobutyl of chlorobutyl) met aangehechte naald en naaldbeschermer (elastomeer).

Vorgevulde spuit (type 1 glas) met 1 dosis van 0,5 ml, met plunjer stopper (bromobutyl of chlorobutyl) en beschermdop (elastomeer), zonder naald.

Vorgevulde spuit (type 1 glas) met 1 dosis van 0,5 ml, met plunjer stopper (bromobutyl of chlorobutyl) en beschermdop (elastomeer), met 1 afzonderlijke naald (voor elke spuit).

Vorgevulde spuit (type 1 glas) met 1 dosis van 0,5 ml, plunjer stopper (bromobutyl of chlorobutyl) en beschermdop (elastomeer), met 2 afzonderlijke naalden (voor elke spuit).

Verpakkingen van 1 of 10.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij spuiten zonder aangehechte naald moet de afzonderlijke naald stevig op de spuit worden bevestigd door deze een kwartslag te draaien.

Schudden voor injectie, zodanig dat een homogene witachtige troebele suspensie wordt verkregen.

De suspensie dient voor toediening visueel te worden geïnspecteerd. Als er vreemde deeltjes en/of variaties in fysisch aspect worden waargenomen, moet de vorgevulde spuit worden weggegooid.

Tetravac kan als volgt worden toegediend door het Act-HIB (*Haemophilus influenzae* type b conjugaat)-vaccin te reconstitueren:

Schud de vorgevulde spuit totdat de inhoud homogeen wordt en reconstitueer de oplossing door de suspensie van het gecombineerde difterie-, tetanus-, acellulaire kinkhoest- en poliomyelitisvaccin in de flacon te injecteren met het poeder van het *Haemophilus* type b conjugaatvaccin.

- Schud de flacon voorzichtig totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie is het witachtige troebele uiterlijk van de suspensie normaal.
- Trek de gereconstitueerde suspensie onmiddellijk in de spuit.
- De witachtige troebele suspensie moet onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt en vóór de injectie worden geschud.
- Na reconstitutie en opzuiging in de spuit kan de scheiding van de suspensie in een transparante fase en gelachtige fase verschijnen.

In dat geval moet de spuit opnieuw krachtig worden geschud vóór toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrijk

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE196122

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/11/1998

Datum van laatste verlenging: 13/07/2012

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2024