

TETRAXIM®

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

TETRAXIM, suspensión Inyectable en jeringa precargada

Vacuna contra la difteria, tétanos, tos ferina (acelular, multicompuesta) y la poliomielitis (inactivada), adsorbida

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis de 0.5 ml contiene:

Toxoide diftérico ¹ ≥ 20 UI^{2,3} (30 L_f)

Toxoide tetánico ¹ ≥ 40 UI^{3,4} (10 L_f)

Antígenos de *Bordetella pertussis*:

Toxoide pertúsico ¹ 25 microgramos

Hemaglutinina filamentosa ¹ 25 microgramos

Poliovirus (inactivado) ⁵

- Tipo 1 (Mahoney) 40 unidades de antígeno D ⁶

- Tipo 2 (MEF-1) 8 unidades de antígeno D ⁶

- Tipo 3 (Saukett) 32 unidades de antígeno D ⁶

Excipientes cs

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado 0,3 mg Al³⁺

² Como límite inferior de confianza ($p = 0,95$) y no menos de 30 UI en promedio

³ O actividad equivalente determinada por una evaluación de la inmunogenicidad

⁴ Como límite de confianza inferior ($p = 0,95$)

⁵ Producidos a partir de células VERO

⁶ O cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado.

TETRAXIM puede contener trazas de glutaraldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B (ver sección 3.3).

Excipiente de efecto notorio:

Fenilalanina 12,5 microgramos

(ver la sección 3.4)

Para consultar la lista completa de los excipientes, ver la sección 5.1.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- como primovacuna en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- como dosis de refuerzo, un año después de la primovacuna durante el segundo año de vida.
- como refuerzo entre los 4 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tetraxim debe administrarse según las recomendaciones oficiales

El calendario habitual recomendado comprende una primovacunación con 3 inyecciones a intervalos de un mes a partir de los 2 meses de edad, seguidas de una inyección de refuerzo un año después de la primovacunación, durante el segundo año de vida y después entre los 4 y los 13 años, siguiendo las recomendaciones oficiales

Para la primovacunación y para la primera dosis de refuerzo, podrá administrarse la vacuna por reconstitución de la vacuna *Haemophilus Influenzae* tipo b conjugada (Act-HIB) simultáneamente con la otra, en dos sitios de inyección separados.

Forma de administración

Administrar por vía intramuscular.

Se administrará preferentemente en la zona anterolateral del muslo (tercio medio) en los lactantes y en la zona del deltoides en los niños de edades comprendidos entre los 4 y los 13 años.

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad:
 - a una de las sustancias activas de TETRAXIM,
 - a uno de los excipientes mencionados en la sección 5.1,
 - al glutaraldehído, la neomicina, la estreptomina o a la polimixina B (utilizados durante la fabricación y que pueden estar presentes en estado de trazas),
 - a una vacuna contra la tos ferina (acelular o célula entera).
- Reacción grave después de una inyección anterior de la misma vacuna o de una vacuna que contiene las mismas sustancias.
- La vacunación debe postergarse en caso de fiebre o enfermedad aguda.
- Encefalopatías evolutivas.
- Encefalopatía dentro de los 7 días de la administración de una dosis anterior de cualquier vacuna que contenga antígenos tosferinosos (vacuna de tos ferina de célula entera o acelular).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La inmunogenicidad de TETRAXIM puede reducirse mediante un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por esto, se recomienda esperar el fin del tratamiento o de la enfermedad para efectuar la vacunación. No obstante, se recomienda la vacunación en sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por VIH, incluso si la respuesta inmunitaria puede ser limitada.

En sujetos que hayan presentado un síndrome de Guillain-Barré o una neuropatía del plexo braquial en la administración anterior de una vacuna que contiene el toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contiene el toxoide tetánico debe basarse en una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales que esta conlleva. La vacunación normalmente se justifica en los niños pequeños para quienes el esquema de vacunación primaria no está completo (es decir, menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular: asegurarse que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Al igual que cualquier vacuna inyectable, TETRAXIM debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de la coagulación, ya que la inyección intramuscular puede provocar sangrado en dichos sujetos.

La vacunación debe estar precedida por una investigación de antecedentes médicos (especialmente relativos a las vacunaciones anteriores y a los eventos no deseados que hayan podido ocurrir) y de un

examen clínico.

El síncope puede producirse después o incluso antes de cualquier vacunación como reacción psicógena a la inyección de la aguja. Deben establecerse medidas para prevenir los desmayos y gestionar las reacciones sincopales.

Si la aparición de uno de los siguientes eventos está cronológicamente ligada a la administración de la vacuna, se deberá evaluar cuidadosamente la decisión de aplicar otras dosis de vacuna que contengan un componente tosferinoso:

- Fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dentro de las 48 horas, sin otra causa identificable.
- Colapso o estado que evoca un estado de “shock” con episodio de hipotonía-hiporreactividad dentro de las 48 horas después de la vacunación.
- Gritos persistentes, inconsolables durante ≥ 3 horas, que aparecen dentro de las 48 horas después de la vacunación.
- Convulsiones, con o sin fiebre, que aparecen dentro de los 3 días después de la vacunación.

Los antecedentes de convulsiones febriles no vinculadas con una inyección de vacunal anterior no constituyen, en sí, una contraindicación a la vacunación. En este terreno, es particularmente importante vigilar la temperatura en las 48 horas siguientes a la vacunación y de proporcionar regularmente un tratamiento antipirético durante 48 horas.

Se debe considerar la opinión de un especialista cuando hay antecedentes de convulsiones no febriles y no vinculadas a una inyección vacunal anterior, antes de adoptar una decisión de vacunación.

En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas luego de una inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus Influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna contra la diftérica-tetánica-tosferinosa-poliomielítica y la vacuna *Haemophilus Influenzae* tipo b conjugada, deberá efectuarse en dos lugares de inyección separados y en días diferentes.

Al igual que para cualquier vacuna inyectable, debe haber disponible inmediatamente un tratamiento médico apropiado y se debe realizar una supervisión para los casos raros en que pudiera ocurrir una reacción anafiláctica después de la aplicación de la vacuna.

Debe tenerse en cuenta especialmente el riesgo potencial de apnea, siendo necesaria la necesidad de supervisión respiratoria durante 48 a 72 horas cuando se administran dosis de vacunación primaria en muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos) y, en particular, en aquellos que tengan antecedentes de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la aplicación no se debe suspender ni posponer.

TETRAXIM contiene fenilalanina, etanol y sodio

TETRAXIM contiene 12,5 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser peligrosa para las personas con fenilcetonuria (phénylcétonurie, PCU), una enfermedad genética rara que se caracteriza por la acumulación de la fenilalanina sin que pueda eliminarse correctamente.

TETRAXIM contiene 2 mg de alcohol (etanol) por dosis de 0,5 ml. La poca cantidad de alcohol contenida en este medicamento no es capaz de provocar algún efecto significativo.

TETRAXIM contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo tanto se considera “sin sodio”.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben estar claramente registrados con el nombre y el número de lote del producto administrado.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Esta vacuna puede administrarse en sitios separados concomitante con las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), las vacunas contra la varicela o la vacuna contra la hepatitis B.

Esta vacuna puede asociarse o combinarse con la vacuna contra la *Haemophilus Influenzae* tipo b

conjugada (Act-HIB).

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

No aplicable.

TETRAXIM se destina únicamente a uso pediátrico.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No aplica.

TETRAXIM se destina únicamente a uso pediátrico.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

a) Resumen del perfil de tolerancia

En los estudios clínicos en niños que recibieron como vacuna primaria TETRAXIM, sola o combinada con la vacuna Act-HIB, las reacciones informadas con mayor frecuencia son las reacciones locales en el lugar de la inyección, llantos anormales, pérdida de apetito e irritabilidad.

Estos signos y síntomas aparecen habitualmente dentro de las 48 horas luego de la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin un tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección tiende a aumentar durante el refuerzo con respecto a la frecuencia observada en la vacunación primaria.

El perfil de tolerancia de TETRAXIM no difiere significativamente según clase de edad. Sin embargo, ciertas reacciones (mialgias, malestar, dolores de cabeza) son específicas de los niños de 2 o más años de edad.

b) Resumen estructurado de las reacciones adversas

Los efectos no deseados se clasifican según la frecuencia de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Infrecuentes: $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$

Muy infrecuentes: $< 1/10\ 000$

Frecuencia indeterminada: No se puede estimar con los datos disponibles.

Según notificaciones espontáneas, ciertos eventos no deseados ocurridos luego de la utilización de TETRAXIM fueron informados muy rara vez. En los eventos informados voluntariamente provenientes de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable o de establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por consiguiente, estos eventos no deseados están clasificados en la categoría de frecuencia "indeterminada".

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Linfadenopatía.

Trastorno del sistema inmunitario

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema en el rostro, angioedema, edema de Quincke, reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Reacciones muy frecuentes

- Pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos

Reacciones muy frecuentes

- Nerviosismo, irritabilidad
- Gritos y llantos anormales.

Reacciones frecuentes

- Insomnio, trastorno del sueño.

Reacciones poco frecuentes

- Gritos y llantos inconsolables y prolongados.

Trastornos del sistema nervioso

Reacciones muy frecuentes

- Somnolencia.
- Dolores de cabeza.

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Convulsiones con o sin fiebre.
- Síncope.

Trastornos gastrointestinales

Reacciones muy frecuentes

- Vómitos.

Reacciones frecuentes

- Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Erupciones cutáneas, eritema, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos

Reacciones muy frecuentes

- Mialgias.

Trastornos generales y anomalías en el lugar de la aplicación

Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Edema en el lugar de la inyección.
- Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- Malestar.

Reacciones frecuentes

- Endurecimiento en el lugar de la inyección.

Reacciones poco frecuentes

- Enrojecimiento y edema ≥ 5 cm en el lugar de la inyección.
- Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$.

Reacciones infrecuentes

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

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones extensas en el punto de la inyección (> 50 mm), incluido un edema del miembro que podría extenderse del punto de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas después de la vacunación y pueden asociarse a síntomas tales como eritema, calor, sensibilidad al dolor en el lugar de la inyección. Estas desaparecen espontáneamente dentro de 3 a 5 días. El riesgo parece estar vinculado con el número de dosis precedentes de vacuna con el componente tosferinoso acelular, que aumenta después de la cuarta y quinta dosis.
- Se informaron episodios de hipotonía-hiporreactividad después de la administración de vacunas que contienen el componente tosferinoso.
- Es posible que se produzcan reacciones edematosas de uno o en de ambos miembros inferiores después de la administración de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus Influenzae* tipo b conjugada. Estas reacciones aparecen principalmente después de la vacunación primaria, en las primeras horas tras la administración, y desaparecen a las 24 horas sin dejar secuelas. Es posible observar estas reacciones si se administra TETRAXIM simultáneamente con la vacuna de la *Haemophilus Influenzae* tipo b conjugada.

Efectos no deseados potenciales (es decir, que no se han informado directamente con TETRAXIM, sino con otras vacunas que contienen uno o varios constituyentes antigénicos de TETRAXIM):

- Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial después de la administración de una vacuna que contiene el toxoide tetánico.

Informaciones complementarias con respecto a poblaciones particulares

Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos) (ver sección 3.4).

Declaración de efectos no deseados sospechados

Es importante declarar los efectos no deseados sospechados después de la autorización del medicamento. Esto permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud declaran cualquier efecto no deseado a través del sistema nacional de declaración o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No informada.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Clase farmacoterapéutica: vacunas bacterianas y víricas asociadas, código ATC: J07CA02.

Las toxinas diftérica y tetánica se detoxifican con el formaldehído y luego se purifican.

La vacuna poliomielítica se obtiene por cultivo de los poliovirus tipos 1, 2 y 3 sobre células Vero purificadas, y luego inactivadas con el formaldehído.

Los componentes tosferinosos acelulares (PT y FHA (hemaglutinina filamentosa)) se extraen de cultivos de Bordetella pertussis, y luego se purifican.

La toxina pertúsica (PT) se detoxifica con el glutaraldehído y corresponde al toxoide pertúsico (PTxd). La FHA (hemaglutinina filamentosa) es nativa.

Se demostró que el rol de PTxd y FHA (hemaglutinina filamentosa) es importante en la protección frente a la tos ferina.

En los estudios de inmunogenicidad se observó que todos los lactantes vacunados (el 100%) con tres dosis de vacuna a partir de los 2 meses de edad desarrollaron una titulación de anticuerpos protectora (> 0,01 UI/ml), frente a los antígenos diftérico y tetánico.

En lo que respecta a la tos ferina, de uno a dos meses después de haber recibido las tres dosis de vacunación primaria, más del 87% de los lactantes habían multiplicado por cuatro su titulación de anticuerpos anti-PT y anti-FHA (anti-hemaglutinina filamentosa).

Al menos 99,5% de los niños con la vacunación primaria tenían niveles protectores y anticuerpos dirigidos contra los poliovirus tipos 1, 2 y 3 (≥ 5 en inversa de dilución en seroneutralización) y se consideraban como protegidos contra la poliomielitis.

Después de la primera dosis de refuerzo (16 a 18 meses), todos los niños desarrollaron titulaciones protectoras en anticuerpos dirigidos contra la difteria (> 0,1 UI/ml), el tétanos (> 0,1 UI/ml) y 87,5% contra los poliovirus (≥ 5 en inversa de dilución en seroneutralización).

La tasa de seroconversión en anticuerpos antitosferinos (titulaciones 4 veces superiores que las titulaciones prevacunales) es del 92,6% para PT y del 89,7% para FHA (hemaglutinina filamentosa).

Respuestas inmunitarias después de la inyección de refuerzo en las personas de 4 a 13 años de edad: Durante los estudios clínicos llevados a cabo con TETRAXIM en personas de 4 a 13 años de edad, las respuestas al refuerzo contra la difteria, el tétano, los virus de la poliomielitis de tipos 1, 2, y 3 y los antígenos tosferinosos eran elevados y superiores a los niveles seroprotectores contra la difteria ($\geq 0,1$ UI/ml), el tétano ($\geq 0,1$ UI/ml) y los virus de la poliomielitis de tipos 1, 2 y 3 (≥ 8 en inversa de dilución en seroneutralización).

Durante un estudio llevado a cabo en personas de 11 a 13 años de edad, se demostraron respuestas anamnésicas a los componentes de tétano, difteria y virus de la poliomielitis.

Eficacia vacunal y eficacia en el terreno contra la tos ferina:

La eficacia vacunal de los antígenos tosferinosos acelulares (aP) contenidos en TETRAXIM contra la forma más severa de la tos ferina característica, tal como la define la OMS (≥ 21 días de tos paroxística), se documenta en un estudio aleatorizado de doble ciego conducido en lactantes que recibieron una vacunación primaria en tres dosis, en un país altamente endémico (Senegal).

La capacidad de los antígenos tosferinosos acelulares (aP), contenidos en TETRAXIM para disminuir la incidencia de la tos ferina y de controlar la enfermedad en el largo plazo, quedó demostrada en un estudio nacional de vigilancia de los casos de tos ferina llevado a cabo en Suecia durante 10 años con la vacuna PENTAXIM.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No aplicable.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos no clínicos arrojados en los estudios convencionales de toxicología aguda, toxicología en administración repetida, tolerancia local, no revelaron ningún riesgo particular para el ser humano.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

- Medio 199 de Hanks sin rojo de fenol
- Ácido acético glacial y/o hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
- Formaldehído
- Fenoxietanol
- Etanol anhidro
- Agua para preparaciones inyectables.

El medio 199 de Hanks es una mezcla compleja de aminoácidos (incluida la fenilalanina), sales minerales, vitaminas y otros componentes (como la glucosa) diluidos en agua para preparaciones inyectables.

Sobre el adsorbente, ver la sección 2.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos salvo de aquellos mencionados en la sección 5.5.

5.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar fuera de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el refrigerador (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Para las jeringas sin aguja acoplada, la aguja separada debe colocarse firmemente sobre la jeringa con una rotación de un cuarto de vuelta.

TETRAXIM se puede utilizar para reconstituir la vacuna Haemophilus Influenzae tipo b conjugada (Act-HIB).

Agitar antes la inyección hasta obtener una suspensión turbia y blanquecina homogénea.

Cualquier medicamento no utilizado o residuo debe eliminarse conforme a la reglamentación vigente.

6 REFERENCIA

FRANCIA

Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios – ANSM

20/Diciembre/2022

SANOFI PASTEUR

TETRAXIM

34009 347 823 9 8, 34009 391 896 8 0, 34009 348 222 9 2, 34009 359 667 7 3, 34009 359 668 3 4, 34009 368 751 7 3, 34009 368 752 3 4, 34009 391 897 4 1.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61779744&typedoc=R&ref=R0388597.htm>

7 REVISIÓN LOCAL

28 /Noviembre /2023