

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TETRAXIM, suspensión inyectable en jeringa precargada,
Vacuna de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada) (adsorbida).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico ¹ (30 Lf)	no menos de 20 UI ^{2,3}
Toxoide tetánico ¹ (10 Lf)	no menos de 40 UI ^{3,4}
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>	
Toxoide pertussis ¹	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa ¹	25 microgramos
Poliovirus (inactivado) ⁵	
Tipo 1 (Mahoney)	29 unidades de antígeno D ⁶
Tipo 2 (MEF-1)	7 unidades de antígeno D ⁶
Tipo 3 (Saukett)	26 unidades de antígeno D ⁶

¹Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado (0,3 mg Al³⁺)

² Como límite de confianza inferior (p= 0,95) y no menos de 30 UI como valor medio

³ O actividad equivalente determinada por evaluación de inmunogenicidad

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

⁵ Cultivado en células Vero

⁶ Estas cantidades de antígeno son estrictamente las mismas que las expresadas anteriormente como 40-8-32 unidades de antígeno D, para virus tipo 1, 2 y 3 respectivamente, cuando se miden por otro método inmunológico adecuado.

La vacuna puede contener trazas de glutaraldehído, neomicina, estreptomicina y polimixina B que se utilizan durante el proceso de fabricación (ver sección 4.4).

Excipientes con efecto conocido:

Fenilalanina12.5 microgramos

(Ver sección 4.4)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
Tetraxim es una suspensión turbia blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tetraxim está indicada para la vacunación primaria y la vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos, tos ferina y poliomielitis en bebés y niños a partir de los 2 meses de edad.

El uso de esta vacuna debe ser según las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y forma de administración

Tetraxim (DTaP-IPV) es una formulación con contenido completo de antígenos.

Posología

Vacunación primaria y dosis de recuerdo:

La primovacunación consta de 2 dosis (con un intervalo de al menos 2 meses) o 3 dosis (con un intervalo de al menos 1 mes) seguida de una dosis de recuerdo a partir de los 12 meses de edad, según las recomendaciones oficiales.

Vacunación de recuerdo adicional:

Para las personas de 4 a 13 años de edad, debe administrarse una sola dosis de recuerdo, de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Forma de administración

Tetraxim se debe administrar intramuscularmente.

La administración se debe realizar preferiblemente en la zona anterolateral de la parte superior del muslo en lactantes y en la zona deltoidea en niños mayores.

4.3. Contraindicaciones

Reacción de hipersensibilidad sistémica conocida a cualquier componente de Tetraxim incluido en la sección 6.1 o a una vacuna que contenga las mismas sustancias o a vacunas frente a la tos ferina (tos ferina acelular o de células enteras).

- Encefalopatía evolutiva.
- Encefalopatía en los 7 días posteriores a la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de pertussis (vacunas frente a tos ferina de célula entera o acelular).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Advertencias especiales antes de la vacunación

- Como cada dosis puede contener trazas indetectables de glutaraldehído, neomicina, estreptomicina y polimixina B, se debe tener precaución cuando se administre la vacuna a sujetos con hipersensibilidad a estas sustancias.
- La vacunación debe posponerse en caso de enfermedad febril o aguda.
- Si se ha producido Síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial después de recibir una vacuna previa que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una cuidadosa consideración de los beneficios potenciales y los posibles riesgos. La vacunación está normalmente justificada en niños cuyo calendario de inmunización primaria está incompleto (por ejemplo, que han recibido menos de tres dosis).
- La inmunogenicidad de Tetraxim puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o una inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicha enfermedad o

tratamiento. No obstante, se recomienda la vacunación de individuos con inmunodeficiencia crónica, tal como infección por VIH, incluso aunque la respuesta inmune pueda ser limitada.

- La vacunación debe ir precedida de un examen del historial médico (especialmente en lo que respecta al historial de vacunación y cualquier aparición de efectos adversos) y un examen clínico.

Si se conoce que alguno de los siguientes acontecimientos adversos se ha producido tras la administración de una vacuna, se deberá evaluar cuidadosamente la decisión de administrar dosis adicionales de vacunas que contengan tos ferina:

- Fiebre $\geq 40^{\circ}$ C, en las siguientes 48 horas, no atribuible a otra causa identificable,
- Colapso o estado similar al shock (episodio de hipotonía e hiporrespuesta) en las 48 horas siguientes a la vacunación,
- Llanto inconsolable, persistente durante ≥ 3 horas, que tenga lugar en las 48 horas siguientes a la vacunación,
- Convulsiones con o sin fiebre, que tengan lugar en los 3 días siguientes a la vacunación.

Un historial de convulsiones febriles no relacionado con una vacunación previa no constituye una contraindicación para la vacunación.

A este respecto, es particularmente importante controlar la temperatura en las 48 horas posteriores a la vacunación y administrar tratamiento antipirético regularmente durante 48 horas.

Se debe valorar por un médico especialista los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una vacunación previa antes de decidir vacunar.

En el caso de que ocurran reacciones edematosas en las extremidades inferiores después de la administración de una vacuna que contenga *Haemophilus influenzae* tipo b, las dos vacunas, la vacuna frente a la difteria-tétanos-tos ferina-poliomielitis y la vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada se deben administrar en sitios de inyección separados y en dos días diferentes.

Poblaciones especiales

- Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños muy prematuros (nacidos con ≤ 28 semanas de gestación), y especialmente en aquéllos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 h. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Precauciones de uso

- No inyectar por vía intravascular. No inyectar por vía intradérmica.
- Como con todas las vacunas inyectables, Tetraxim se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o un trastorno hemorrágico ya que puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular a estos individuos.
- Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, síncope (pérdida de conocimiento), como una respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.
- Como con todas las vacunas inyectables, deberá estar disponible de manera inmediata, el tratamiento médico y la supervisión adecuados, para el caso de que sucediera una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna.

Tetraxim contiene fenilalanina, etanol y sodio

Tetraxim contiene 12,5 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser dañina para las personas con fenilcetonuria (PKU), un trastorno genético poco común en el que la fenilalanina se acumula porque el cuerpo no puede eliminarla correctamente.

Tetraxim contiene 2 mg de alcohol (etanol) en cada dosis de 0,5 ml. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no producirá efectos perceptibles.

Tetraxim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Esta vacuna puede administrarse concomitantemente o en combinación con la vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (Act-HIB), ver sección 4.8.

Esta vacuna se puede administrar concomitantemente con la vacuna triple vírica (vacuna frente al sarampión, rubeola y parotiditis), con las vacunas frente a la varicela o la vacuna frente a la Hepatitis B, en sitios de inyección separados.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En tres estudios clínicos, más de 2.800 niños fueron vacunados con Tetraxim, administrado simultáneamente con Act-Hib en uno o dos lugares de inyección.

Se administraron más de 8.400 dosis como serie primaria y las reacciones notificadas con mayor frecuencia incluyeron: irritabilidad (20,2%), reacciones locales en el lugar de la inyección, como enrojecimiento > 2 cm (9%) e induración > 2 cm (12%). Estos signos y síntomas generalmente aparecen dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación y pueden continuar durante 48-72 horas. Se resuelven espontáneamente sin requerir tratamiento específico.

Después de la serie primaria, las frecuencias de las reacciones en el lugar de inyección tienden a aumentar con la dosis de recuerdo.

El perfil de seguridad de Tetraxim no difiere significativamente entre los diferentes grupos de edad, sin embargo, algunos acontecimientos adversos como mialgia, malestar y dolor de cabeza son específicos para niños ≥ 2 años de edad.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

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

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas de los estudios clínicos y vigilancia post-comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones anafilácticas tales como edema facial, edema de Quincke
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito (trastornos alimenticios)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Nerviosismo (irritabilidad) Llanto anormal
	Frecuentes	Insomnio (trastornos del sueño)
	Poco frecuentes	Llanto inconsolable prolongado
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia (adormecimiento) Dolor de cabeza
	No conocida	Convulsiones con o sin fiebre Síncope
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Síntomas similares a la alergia como varios tipos de erupción, eritema y urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección Dolor en el lugar de inyección Hinchazón en el lugar de inyección Pirexia (fiebre) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Malestar
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Enrojecimiento e hinchazón ≥ 5 cm en el lugar de inyección Pirexia (fiebre) $\geq 39^{\circ}\text{C}$.
	Raras	Pirexia (fiebre) $> 40^{\circ}\text{C}$
	No conocida	Reacciones extensas en el lugar de inyección (> 50 mm), incluyendo hinchazón extensa de la extremidad que se extiende desde el lugar de inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones

*Estas reacciones comienzan dentro de las 24-72 horas después de la vacunación y pueden estar asociadas con síntomas como eritema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección. Se resuelven espontáneamente en 3-5 días.

El riesgo parece depender del número de dosis anteriores de vacunas de tos ferina acelular, con un mayor riesgo tras las 4ª y 5ª dosis. Después de la vacunación con vacunas que contienen *Haemophilus influenzae* tipo b, se pueden producir reacciones edematosas que afecten a una o ambas extremidades inferiores. Si se produce esta reacción, ocurrirá principalmente después de las vacunaciones primarias y se observará en las primeras horas que siguen a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto intenso. Todos los acontecimientos se resuelven espontáneamente sin secuelas en 24 horas. Esta reacción puede aparecer cuando Tetraxim y la vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada se administran concomitantemente (ver sección 4.5).

Cuando Tetraxim está indicado para su administración a niños de 4 a 13 años como refuerzo tardío, las reacciones a Tetraxim en niños de este grupo de edad se notifican con menor o igual frecuencia que tras la administración de DTP-IPV (tos ferina de células enteras) o DT-IPV, respectivamente, a la misma edad.

Reacciones adversas potenciales

(Es decir, estas reacciones adversas no se han notificado directamente con Tetraxim, sino con otras vacunas que contienen uno o varios de los componentes antigénicos de Tetraxim):

- Se han producido notificaciones de neuritis braquial y Síndrome de Guillain-Barré después de la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico.
- Apnea en niños muy prematuros (nacidos con ≤ 28 semanas de gestación) (ver sección 4.4).
- Episodios de hipotonía e hiporrespuesta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas bacterianas y víricas combinadas (difteria, pertussis, poliomieltis, tétanos),
código ATC: J07CA02

Mecanismo de acción:

La protección tras la vacunación se proporciona mediante la inducción de anticuerpos neutralizantes frente a la vacuna difteria-tétanos-tos ferina-poliomielitis.

Para la difteria, el tétanos y la poliomieltis, existen correlatos de protección establecidos que se evaluaron en los estudios clínicos (véase más adelante). El mecanismo de protección frente a la tos ferina no se conoce bien. Sin embargo, la eficacia de los antígenos acelulares de la tos ferina contenidos en Tetraxim se demostró en un estudio realizado en Senegal (Ver Eficacia y efectividad en la protección frente a la tos ferina).

Respuesta inmunitaria tras la vacunación primaria:

Se ha visto en los estudios de inmunogenicidad que todos los niños (100%) vacunados con tres dosis de vacuna desde los 2 meses de edad desarrollaron un título de anticuerpos seroprotectores ($> 0,01$ UI/ml) frente a ambos antígenos de difteria y tétanos.

Para la tos ferina, más del 87% de los niños alcanzaron un aumento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos frente al PT y la FHA uno o dos meses después de completar una primovacuna de tres dosis.

Tras la vacunación primaria, al menos el 99,5% de los niños tenían títulos de anticuerpos seroprotectores frente a los virus de poliomieltis tipo 1, 2 y 3 (≥ 5 como se expresa por reciprocidad de dilución en seroneutralización) y se consideran protegidos frente a la poliomieltis.

Respuesta inmunitaria tras la inyección de refuerzo:

Después de la primera dosis de recuerdo (16-18 meses), todos los niños desarrollaron anticuerpos protectores frente a la difteria ($> 0,1$ UI/ml), el tétanos ($> 0,1$ UI/ml) y el 87,5% frente a los virus de poliomielitis (≥ 5 como se expresa por reciprocidad de dilución en seroneutralización).

La tasa de seroconversión de los anticuerpos frente a la tos ferina (títulos superiores a cuatro veces los títulos prevacunales) es del 92,6% para PT y del 89,7% para FHA.

Respuestas inmunitarias después de la inyección de recuerdo en personas de 4 a 13 años:

En estudios clínicos con Tetraxim en individuos de 4 a 13 años de edad, las respuestas de recuerdo frente a antígenos de difteria, tétanos, poliovirus tipos 1, 2, 3 y tos ferina fueron altos y superiores a los niveles seroprotectores para difteria ($\geq 0,1$ UI/ml), tétanos ($\geq 0,1$ UI/ml) y poliovirus tipos 1, 2, 3 (≥ 8 expresados por el recíproco de la dilución en la seroneutralización).

En un estudio realizado en personas de 11 a 13 años de edad, se demostraron respuestas anamnésicas a los componentes del tétanos, la difteria y el poliovirus.

Eficacia y efectividad en la protección contra la tos ferina:

La eficacia vacunal de los antígenos de tos ferina acelular (aP) contenidos en Tetraxim frente a la tos ferina típica más grave definida por la OMS (≥ 21 días de tos paroxística) está documentada en un estudio aleatorizado doble ciego en lactantes con una serie primaria de 3 dosis en un país altamente endémico (Senegal).

La capacidad a largo plazo de los antígenos aP contenidos en Tetraxim para reducir la incidencia de la tos ferina y controlar la tos ferina se ha demostrado en una vigilancia nacional de la tos ferina de 10 años en Suecia con la vacuna Pentavac.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No procede.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Formaldehído
- Ácido acético glacial y/o hidróxido de sodio para ajuste del pH
- Fenoxietanol
- Etanol anhidro
- Medio 199 Hanks sin rojo fenol [mezcla compleja de aminoácidos (incluida la fenilalanina), sales minerales, vitaminas y otras sustancias (como glucosa)]
- Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos (excepto la vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada [Act-HIB]) ver sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dosis única de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo 1) con un tapón de émbolo (bromobutilo o clorobutilo), aguja fija y protector de la aguja (elastómero).

Dosis única de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo 1) con un tapón de émbolo (bromobutilo o clorobutilo) y un tapón en el extremo (elastómero), sin aguja.

Dosis única de 0,5 ml en una jeringa precargada (vidrio tipo 1) con un tapón de émbolo (bromobutilo o clorobutilo) y un tapón en el extremo (elastómero), con 1 aguja separada (por cada jeringa).

Dosis única de 0,5 ml en una jeringa precargada (vidrio tipo 1) con un tapón de émbolo (bromobutilo o clorobutilo) y un tapón en el extremo (elastómero), con 2 agujas separadas (por cada jeringa).

Envases de 1 y 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En las jeringas sin agujas fijas, la aguja separada se debe colocar firmemente en la jeringa, girándola un cuarto de vuelta.

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

La suspensión debe inspeccionarse visualmente antes de su administración. En caso de que se observe cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico, deseche la jeringa precargada.

Tetraxim puede administrarse reconstituyendo la vacuna Act-HIB (Haemophilus influenzae tipo b conjugada) de la siguiente forma:

Agitar la jeringa precargada hasta que el contenido se vuelva homogéneo y reconstituir la solución inyectando la suspensión de la vacuna combinada frente a difteria, tétanos, tos ferina acelular y poliomielitis en el vial con el polvo de la vacuna conjugada frente a Haemophilus tipo b.

- Agitar suavemente el vial hasta la completa disolución del polvo. Después de la reconstitución, el aspecto blanquecino-turbio de la suspensión es normal.
- Extraer inmediatamente la suspensión reconstituida en la jeringa.
- La suspensión blanquecina turbia debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución y agitarse antes de la inyección.
- Después de la reconstitución y retirada en la jeringa, puede aparecer la separación de la suspensión en una fase transparente y una fase gelatinosa.

En ese caso, la jeringa debe agitarse de nuevo enérgicamente antes de la administración.>

Todo medicamento no utilizado o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85337

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.