

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADACEL injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární), (adsorbovaná se sníženým obsahem antigenů)

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum	Minimálně 2 IU* (2 Lf)
Tetani anatoxinum	Minimálně 20 IU* (5 Lf)
Pertusové antigeny	
Pertussis anatoxinum	2,5 mikrogramu
Haemagglutininum filamentosum	5 mikrogramů
Pertactinum	3 mikrogramy
Fimbriae, typi 2 et 3	5 mikrogramů
Adsorbováno na fosforečnan hlinitý	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

* Jako spodní hranice intervalu spolehlivosti ($p = 0,95$) aktivity měřené podle testu popsaného v Evropském lékopisu.

Tato vakcína může obsahovat stopy formaldehydu a glutaraldehydu, které se používají během výrobního procesu (viz bod 4.3 a 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

ADACEL má vzhled zakalené bílé suspenze.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Indikace vakcíny ADACEL (Tdap):

Aktivní imunizace proti tetanu, difterii a pertusi u osob od 4 let věku jako posilovací dávka (booster) po základním očkování.

Pasivní ochrana proti pertusi v raném dětství po očkování matky během těhotenství (viz body 4.2, 4.6 a 5.1).

Vakcína ADACEL má být použita v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna dávka 0,5 ml je doporučena pro všechny indikované věkové skupiny.

U dospívajících a dospělých s neznámým nebo nekompletním stavem vakcinace proti difterii nebo tetanu lze podat jednu dávku vakcíny ADACEL v rámci vakcinační série na ochranu proti pertusi a ve většině případů také proti tetanu a difterii. Další dávka vakcíny obsahující difterii a tetanus (dT) může být podána o měsíc později, následovaná 3. dávkou vakcíny obsahující difterii nebo dT podanou 6 měsíců po první dávce, aby se optimalizovala ochrana proti onemocnění (viz bod 5.1). Počet a schéma dávek mají být stanoveny podle národních doporučení.

Vakcínu ADACEL lze použít k opakované vakcinaci v 5 až 10letých intervalech pro posílení imunity proti difterii, tetanu a pertusi (viz bod 5.1).

ADACEL může být na základě oficiálních doporučení podán samostatně nebo současně s imunoglobulinem proti tetanu při ošetření poranění, u kterých hrozí infekce tetanem.

Vakcína ADACEL může být aplikována těhotným ženám během druhého nebo třetího trimestru z důvodu zajištění pasivní ochrany kojenců proti pertusi (viz body 4.1, 4.6 a 5.1).

Způsob podání

Jednorázová injekce jedné dávky (0,5 ml) vakcíny ADACEL se má podávat intramuskulárně. Vakcína má být podána přednostně do deltového svalu.

ADACEL se nemá podávat do gluteální oblasti; nemá se podávat intradermálně nebo subkutánně (ve výjimečných případech lze zvážit subkutánní podání, viz bod 4.4).

Opatření před zacházením nebo podáním léčivého přípravku

Pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem před podáním, viz bod 6.6

4.3 Kontraindikace

ADACEL se nesmí podávat osobám se známou hypersenzitivitou na:

- vakcínu proti difterii, tetanu nebo pertusi,
- na kteroukoli další složku této vakcíny (viz bod 6.1),
- na jakoukoli reziduální látku pocházející z výrobního procesu (formaldehyd, glutaraldehyd), která může být přítomná ve stopovém množství.

ADACEL se nesmí podávat osobám, u nichž se vyskytla encefalopatie neznámého původu do 7 dnů po přechodu imunizaci vakcínou obsahující pertusovou složku.

Podobně jako u jiných vakcín, očkování vakcínou ADACEL má být odloženo u osob s akutním závažným horečnatým onemocněním. Mírné infekční onemocnění není kontraindikací.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

ADACEL se nesmí používat k základnímu očkování.

Pokud jde o interval mezi posilovací (booster) dávkou vakcíny ADACEL a předchozími booster dávkami vakcín proti difterii a/nebo tetanu, je třeba postupovat podle oficiálních doporučení. Klinické údaje prokázaly, že nebyl klinicky relevantní rozdíl ve frekvenci nežádoucích účinků spojených s podáním posilovací (booster) dávky vakcíny (obsahující tetanickou, difterickou a pertusovou složku), která byla podána po 4 týdnech versus po 5 letech od předchozí dávky vakcíny obsahující tetanickou a difterickou složku.

Před očkováním

Vakcinaci má předcházet anamnéza pacienta (zaměřená zejména na předchozí očkování a možné nežádoucí

účinky). Podání vakcíny ADACEL musí být pečlivě zváženo u osob, u nichž se v minulosti vyskytla závažná nebo těžká reakce do 48 hodin po předchozí injekci vakcíny obsahující podobné komponenty.

Podobně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být pro případ, že se po podání vakcíny vyvine vzácná anafylaktická reakce, vždy okamžitě dostupná odpovídající lékařská péče a dohled.

Pokud po předchozí aplikaci vakcíny obsahující tetanový toxoid došlo do 6 týdnů od aplikace ke vzniku syndromu Guillain-Barré, má být rozhodnutí o dalším podání jakékoli vakcíny s obsahem tetanového toxoidu, včetně vakcíny Adacel, založeno na pečlivém posouzení potenciálních přínosů a možných rizik.

ADACEL se nemá podávat osobám s progresivní neurologickou poruchou, epilepsií, která není dostatečně kontrolována léčbou nebo pacientům s progresivní encefalopatií, dokud není stanoven léčebný režim a není dosaženo stabilizace onemocnění.

Imunogenita vakcíny může být snížena imunosupresivní léčbou nebo imunodeficitem. Pokud to lze, doporučuje se odložit vakcinaci na dobu po ukončení takového onemocnění nebo léčby. Avšak vakcinace osob infikovaných HIV nebo osob s chronickým imunodeficitem, jako je AIDS, se doporučuje, i přestože jejich protilátková odpověď může být omezená.

Opatření před použitím

Nepodávejte intravaskulárně nebo intradermálně.

Intramuskulární injekce má být podávána se zvýšenou opatrností u pacientů na antikoagulační terapii a u pacientů postižených poruchami krevní srážlivosti vzhledem k riziku krvácení. V těchto situacích lze zvážit podání vakcíny ADACEL hlubokou subkutánní injekcí, i přes riziko zvýšeného výskytu lokálních reakcí.

Po nebo dokonce před podáním injekčních vakcín, včetně vakcíny ADACEL, se může vyskytnout synkopa (mdloba). Mají být zavedeny postupy, které by zabránily poranění při pádu a zvládnutí stavů spojených se synkopou.

Měkká víčka předplněných injekčních stříkaček (1,5 ml) obsahují derivát latexu, který může u jedinců citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

Ostatní upozornění

Podobně jako u jiných vakcín, očkování vakcínou ADACEL nemusí chránit 100 % vnímavých osob.

U všech adsorbovaných vakcín může dojít ke vzniku přetrvávajícího nodulu v místě injekce, zejména pokud je vakcína podána do povrchových vrstev podkožní tkáně.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě výsledků klinických studií hodnotících souběžné použití může být vakcína ADACEL podána současně s kteroukoliv z následujících vakcín: inaktivovaná vakcína proti chřipce, vakcína proti hepatitidě B, inaktivovaná nebo perorální vakcína proti poliomyelitidě a rekombinantní vakcína proti lidskému papilomaviru (viz bod 4.8) v souladu s místními doporučeními.

Současně podávané parenterální vakcíny musí být podány do kontralaterálních končetin.

Nebyly provedeny studie hodnotící interakce s jinými vakcínami, biologickými přípravky nebo léčivými přípravky. Avšak v souladu s běžně přijímanými doporučeními pro očkování může být vakcína ADACEL jako inaktivovaný přípravek podána souběžně s jinými vakcínami nebo imunoglobuliny do odlišného místa

vpichu.

Imunosupresivní terapie viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vakcínu ADACEL lze podat těhotným ženám během druhého nebo třetího trimestru v souladu s oficiálními doporučeními (viz bod 4.2).

Údaje o bezpečnosti ze 4 randomizovaných kontrolovaných studií (310 těhotenství), 1 prospektivní observační studie (546 těhotenství), 5 retrospektivních observačních studií (124 810 těhotenství) a pasivního sledování žen, které dostávaly vakcínu ADACEL nebo ADACEL POLIO (Tdap-IPV; obsahující stejné množství antigenů tetanu, difterie a pertuse jako vakcína ADACEL) během druhého nebo třetího trimestru, neprokázaly nežádoucí účinky na těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence související s očkováním. Stejně jako u jiných inaktivovaných vakcín se neočekává, že by očkování vakcínou ADACEL během kteréhokoli trimestru poškodilo plod.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Informace o imunitní odpovědi na vakcinaci během těhotenství a její účinnost při prevenci pertuse u kojenců jsou k nalezení v bodě 5.1.

Kojení

Není známo, zda jsou léčivé látky obsažené ve vakcíně ADACEL vylučovány do mateřského mléka, bylo však zjištěno, že protilátky proti antigenům vakcíny jsou přenášeny na kojené potomky králíků. Ve 2 studiích na zvířatech zkoumajících postnatální vývoj králíků nebyly prokázány žádné škodlivé účinky mateřských protilátek indukovaných vakcinací na postnatální vývoj potomků.

Vliv vakcíny ADACEL na kojené děti po podání vakcíny jejich matkám však nebyl studován. Vzhledem k tomu, že ADACEL obsahuje inaktivovaný antigen, riziko pro kojence je nepravděpodobné. Před rozhodnutím o očkování kojící matky je třeba pečlivě zvážit rizika a přínos vakcinace.

Fertilita

ADACEL nebyl hodnocen ve studiích fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vakcína ADACEL nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byla vakcína ADACEL podána celkem 4 546 lidem, z toho 298 dětem (4 - 6 let), 1 313 dospívajícím (11 – 17 let) a 2 935 dospělým (18 – 64 let). Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po vakcinaci patřily lokální reakce v místě aplikace (bolest, zarudnutí a otok), které se vyskytly u 21 % - 78 % očkovaných, bolest hlavy a únava se vyskytly u 16 % - 44 % očkovaných. Tyto známky a příznaky byly zpravidla mírné a vyskytly se do 48 hodin po vakcinaci. Všechny odezněly bez následků.

Bezpečnostní analýza byla provedena u 1 042 zdravých dospívajících mužů a žen ve věku od 10 do 17 let v průběhu klinické studie. Byla jim podána kvadrivalentní vakcína proti lidskému papilomaviru typu 6/11/16/18 (Gardasil) současně s dávkou vakcíny ADACEL a dávkou kvadrivalentní konjugované vakcíny proti meningokokovým nákazám séro skupiny A, C, Y a W135. Bezpečnostní profily byly podobné u skupin

se souběžným i bez souběžného podání. Ve skupině se souběžným podáním byla u vakcíny Gardasil pozorována vyšší frekvence otoku v místě vpichu, u vakcíny ADACEL vyšší frekvence modřin a bolesti v místě vpichu. Rozdíly pozorované mezi skupinami se souběžným a bez souběžného podání byly menší než 7 %, a u většiny subjektů byly hlášeny nežádoucí účinky mírné až střední intenzity.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence na základě následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo z dostupných údajů nelze určit

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a další nežádoucí účinky, které byly spontánně hlášeny po celosvětovém uvedení vakcíny ADACEL na trh. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky jsou po uvedení na trh hlášeny dobrovolně z populace neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo prokázat příčinnou souvislost s očkováním. Proto je kategorie jejich četnosti uvedena jako „Není známo“.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky ze studií a celosvětových zkušeností po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Děti (4 - 6 let)	Dospívající (11 - 17 let)	Dospělí (18 - 64 let)
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita (anafylaktické) reakce (angioedém, edém, vyrážka, hypotenze) *		
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Anorexie (snížená chuť k jídlu)		
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy		
	Není známo	Parestzie *, hypestezie *, Guillain- Barré syndrom *, brachiální neuritida *, obrna lícního nervu *, křeče *, synkopa *, myelitida *		
Srdeční poruchy	Není známo	Myokarditida *		
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	Průjem, nauzea	Průjem
	Časté	Nauzea, zvracení	Zvracení	Nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka		
	Není známo	Pruritus *, Urtikarie*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté		Generalizovaná bolest nebo svalová slabost, artralgie nebo otok kloubu	Generalizovaná bolest nebo svalová slabost
	Časté	Generalizovaná bolest nebo svalová slabost, artralgie nebo otok kloubu		Artralgie nebo otok kloubu
	Není známo	Myozitida *		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava / astenie	Únava / astenie, malátnost, zimnice	Únava / astenie, malátnost
		Bolest v místě injekce, erytém v místě injekce, otok v místě injekce		
	Časté	Pyrexie, zimnice, axilární	Pyrexie, axilární adenopatie	Pyrexie, zimnice, axilární

Třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Děti (4 - 6 let)	Dospívající (11 - 17 let)	Dospělí (18 - 64 let)
		adenopatie		adenopatie
	Není známo	Podlitiny v místě injekce *, sterilní absces v místě injekce*, uzlík v místě injekce*		

* Nežádoucí účinky po uvedení na trh

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Po podání vakcíny ADACEL dospívajícím a dospělým mohou vzniknout rozsáhlé reakce v místě vpichu (> 50 mm), včetně rozsáhlého otoku končetiny zasahujícího z místa injekce přes jeden nebo oba klouby. Tyto reakce zpravidla nastupují do 24 – 72 hodin po vakcinaci, mohou být spojeny s erytémem, zvýšenou teplotou daného místa, pnutím nebo bolestí v místě injekce a spontánně vymizí během 3 až 5 dnů.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil vakcíny ADACEL, tak jak je uveden v tabulce 1, zahrnuje údaje z klinických studií u 298 dětí ve věku 4 až 6 let, které již dříve obdržely celkem 4 dávky včetně základního očkování DTaP-IPV kombinovanou s Hib přibližně ve věku 2, 4, 6 a 18 měsíců. V této klinické studii byla nejčastějším nežádoucím účinkem hlášena 14 dní po očkování bolest v místě vpichu (u 39,6 % subjektů) a únava (u 31,5 % subjektů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neuplatňuje se.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pertuse, purifikovaný antigen, kombinace s toxoidy.

ATC kód: J07AJ52

Klinické studie

Imunitní odpovědi pozorované jeden měsíc po očkování vakcínou ADACEL u 265 dětí, 527 dospívajících a 743 dospělých jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 2: Imunitní odpověď dětí, dospívajících a dospělých jeden měsíc po očkování vakcínou ADACEL

Protilátka	Kritéria	Děti (4 - 6 let)¹	Dospívající (11 - 17 let)²	Dospělí (18 - 64 let)²
-------------------	-----------------	---	--	--

		(n=265) %	(n=527) %	(n=743) %
Difterie (SN, IU/ml)	≥ 0,1	100,0	99,8	94,1
Tetanus (ELISA, IU/ml nebo EU/ml)	≥ 0,1	100,0	100,0	100,0
Pertuse (ELISA, IU/ml)	Posilovací (booster) odpověď ³			
PT		91,9	92,0	84,4
FHA		88,1	85,6	82,7
PRN		94,6	94,5	93,8
FIM		94,3	94,9	85,9

DTaP: difterický toxoid [pediatrická dávka], tetanus a acelulární pertuse; ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: jednotky testu ELISA; IU: mezinárodní jednotky; n: počet subjektů s dostupnými údaji; SN: séroneutralizace

¹ Studie Td508 byla provedena v Kanadě s dětmi ve věku 4-6 let.

² Studie Td506 byla provedena ve Spojených státech amerických s dospívajícími ve věku 11-17 let a dospělými ve věku 18-64 let.

³ U dětí ve studii Td508 dříve imunizovaných vakcínou DTaP ve věku 2, 4, 6 a 18 měsíců je odpověď na posilovací (booster) dávku definována jako 4násobné zvýšení koncentrace protilátek proti pertusi. U dospívajících a dospělých ve studii Td508 je odpověď na posilovací (booster) dávku definována jako 2násobné zvýšení koncentrace protilátek proti pertusi u osob s vysokou předvakcinační koncentrací a 4násobné zvýšení koncentrace protilátek proti pertusi u osob s nízkou předvakcinační koncentrací.

Bylo prokázáno, že bezpečnost a imunogenita vakcíny ADACEL u dospělých a dospívajících je srovnatelná s bezpečností a imunogenitou jednotlivé dávky adsorbované vakcíny proti difterii a tetanu (Td) pro dospělé obsahující stejné množství tetanového a difterického toxoidu.

Sérologické koreláty ochrany proti pertusi dosud nebyly stanoveny. Na základě porovnání údajů ze studií hodnotících účinnost vakcíny proti pertusi Sweden I provedených v letech 1992 až 1996, kde byla prokázána 85% ochranná účinnost proti onemocnění pertusí po základním očkování pediatrickou vakcínou DTaP s acelulární vakcínou proti pertusi od společnosti Sanofi Pasteur, lze usoudit, že vakcína ADACEL navodila ochrannou imunitní odpověď. Hladiny protilátek proti pertusi pro všechny antigeny po podání posilovací (booster) dávky vakcíny ADACEL u dospívajících a dospělých převýšily hladiny pozorované ve studii domácích kontaktů, která byla provedena v rámci klinických hodnocení účinnosti.

Tabulka 3: Poměr geometrických průměrů koncentrace (GMC) protilátek proti pertusi pozorovaný jeden měsíc po podání dávky vakcíny ADACEL u dospívajících a dospělých v porovnání s GMC u kojenců jeden měsíc po vakcinaci ve věku 2, 4 a 6 měsíců ve studii Sweden I hodnotící účinnost vakcíny DTaP (PPI populace¹)

	Dospívající (11-17 let)² ADACEL/DTaP³ Poměr GMC (95% CI)⁴	Dospělí (18-64 let)² ADACEL/DTaP³ Poměr GMC (95% CI)⁴
Subjekty	n=524-526	n=741
Anti-PT	3,6 (2,8; 4,5)	2,1 (1,6; 2,7)
Anti-FHA	5,4 (4,5; 6,5)	4,8 (3,9; 5,9)
Anti-PRN	3,2 (2,5; 4,1)	3,2 (2,3; 4,4)
Anti-FIM	5,3 (3,9; 7,1)	2,5 (1,8; 3,5)

DTaP: difterický toxoid [pediatrická dávka], tetanus a acelulární pertuse; GMC: geometrický průměr koncentrace; n: počet subjektů s dostupnými údaji; PPI: Per Protocol Immunogenicity

¹ Vhodné subjekty, pro které byly k dispozici údaje týkající se imunogenity.

² Studie Td506 byla provedena ve Spojených státech amerických s dospívajícími ve věku 11-17 let a dospělými ve věku 18-64 let. Hodnoty GMC protilátek měřené v jednotkách testu ELISA byly vypočítány samostatně pro kojence, dospívající a dospělé.

³ n = 80, počet kojenců, kterým byla podána DTaP ve věku 2, 4, a 6 měsíců s dostupnými údaji po dávce 3 (séra ze studie účinnosti Sweden I testovaná souběžně se vzorky z klinického hodnocení Td506).

⁴ Hodnoty GMC po podání vakcíny ADACEL nebyly horší než hodnoty GMC po podání DTaP (spodní hranice 95% CI pro poměr GMC ADACEL k GMC DTaP >0,67).

Perzistence protilátek

U jednotlivců dříve imunizovaných jednotlivou posilovací (booster) dávkou vakcíny ADACEL byly provedeny následné sérologické studie po 3, 5 a 10 letech. V tabulce 4 je shrnuta perzistence séroprotektce na difterii a tetanus a séropozitivita na pertusi.

Tabulka 4: Míra perzistence séroprotektce/séropozitivity (%) u dětí, dospívajících a dospělých po 3, 5 a 10 letech následujících po podání dávky vakcíny ADACEL (PPI populace¹)

		Děti (4-6 let) ²	Dospívající (11-17 let) ³			Dospělí (18-64 let) ³		
Doba od aplikace dávky vakcíny ADACEL		5 let	3 roky	5 let	10 let	3 roky	5 let	10 let
Subjekty		n=128- 150	n=300	n=204- 206	n=28-39	n=292	n=237- 238	n=120- 136
Protilátka		% Séroprotektce/Séropozitivita						
Difterie (SN, IU/ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3
Tetanus (ELISA, IU/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Pertuse (ELISA, EU/ml)	Séropozitivita ⁴							
PT		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
FHA		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100
PRN		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: jednotky testu ELISA; IU: mezinárodní jednotky; PPI: Per Protocol Immunogenicity; n: počet subjektů s dostupnými údaji; SN: séroneutralizace;

¹ Vhodné subjekty, pro které byly k dispozici údaje týkající se imunogenity pro alespoň jeden antigen v určitém čase.

² Studie Td508 byla provedena v Kanadě s dětmi ve věku 4-6 let.

³ Studie Td506 byla provedena ve Spojených státech amerických s dospívajícími ve věku 11-17 let a dospělými ve věku 18-64 let.

⁴ Procento subjektů s protilátkami ≥ 5 EU/ml pro PT, ≥ 3 EU/ml pro FHA a PRN a ≥ 17 EU/ml pro FIM po 3letém pokračování; ≥ 4 EU/ml pro PT, PRN a FIM a ≥ 3 EU/ml pro FHA po 5letém a 10letém pokračování.

Imunogenita u osob, které nebyly dříve očkovány nebo u osob s neznámým stavem vakcinace

Po podání jedné dávky vakcíny ADACEL POLIO (Tdap-IPV; obsahující stejné množství antigenů tetanu, difterie a pertuse jako vakcína ADACEL) 330 dospělým ve věku 40 let a starším, kteří v posledních 20 letech nedostali žádnou vakcínu obsahující difterii a tetanus:

- ≥ 95,8 % dospělých bylo séropozitivních (≥ 5 EU/ml) na protilátky proti všem antigenům pertuse obsaženým ve vakcíně,
- 82,4 % mělo séroprotektivní hladiny protilátek proti difterii při prahové hodnotě ≥ 0,1 IU/ml, respektive 92,7 % při prahové hodnotě ≥ 0,01 IU/ml,
- 98,5 % mělo séroprotektivní hladiny protilátek proti tetanu při prahové hodnotě ≥ 0,1 IU/ml, respektive 99,7 % při prahové hodnotě ≥ 0,01 IU/ml,
- a ≥ 98,8 % mělo séroprotektivní hladiny protilátek proti poliu (typu 1, 2 a 3) při prahové hodnotě ředění ≥ 1:8.

Po podání dalších dvou dávek vakcíny obsahující difterii, tetanus a polio 316 subjektům, jeden a šest měsíců po první dávce, byla míra séroprotektce proti difterii 94,6 % (≥ 0,1 IU/ml), respektive 100 % (≥ 0,01 IU/ml), proti tetanu 100 % (≥ 0,1 IU/ml) a proti poliu (typu 1, 2 a 3) 100 % (ředění ≥ 1:8).

Imunogenita po opakované vakcinaci

Imunogenita vakcíny ADACEL po opakované vakcinaci byla hodnocena 10 let po předchozím podání dávky vakcíny ADACEL nebo ADACEL POLIO. Jeden měsíc po vakcinaci dosahovalo $\geq 98,5$ % účastníků studie séroprotektivních hladin protilátek ($\geq 0,1$ IU/ml) proti difterii a tetanu, a ≥ 84 % dosáhlo posílení účinku na antigeny pertuse. (Pozitivní odpověď na posilovací dávku proti pertusi byla definována jako koncentrace protilátek po vakcinaci, která je ≥ 4 krát LLOQ, jestliže výchozí hladina před vakcinací je $< \text{LLOQ}$; ≥ 4 krát výchozí hladina protilátek, jestliže výchozí hladina byla $\geq \text{LLOQ}$, ale < 4 krát LLOQ; nebo ≥ 2 krát výchozí hladina protilátek, jestliže výchozí hodnota byla ≥ 4 krát LLOQ).

Na základě následných sérologických dat a dat z opakované vakcinace lze ADACEL použít místo dT vakcíny na posílení imunity navíc proti pertusi vedle difterie a tetanu.

Imunogenita u těhotných žen

Odpovědi v podobě tvorby protilátek proti pertusi jsou u těhotných žen obecně podobné jako u žen, které nejsou těhotné. Vakcinace během druhého nebo třetího semestru je optimální pro přenesení protilátek na vyvíjející se plod.

Imunogenita proti pertusi u kojenců (ve věku < 3 měsíce) narozených ženám vakcinovaným během těhotenství
Prostřednictvím údajů ze 2 publikovaných randomizovaných kontrolovaných studií bylo demonstrováno, že kojenci narození ženám očkováným vakcínou ADACEL během těhotenství měli při narození a ve dvou měsících věku (tj. před začátkem jejich primární vakcinace) vyšší koncentrace protilátek vůči pertusi ve srovnání s kojenci narozených ženám, které nebyly vůči pertusi během těhotenství očkovány.

V první studii obdrželo ve 30. až 32. týdnu těhotenství 33 těhotných žen vakcínu ADACEL a 15 placebo v podobě fyziologického roztoku. Geometrický průměr koncentrace (GMC) protilátek proti pertusi v jednotkách EU/ml vůči antigenům PT, FHA, PRN a FIM byl u kojenců očkováných žen 68,8, respektive 234,2; 226,8 a 1867,0 při narození a 20,6; 99,1; 75,7 a 510,4 ve 2 měsících věku. V kontrolní skupině kojenců byly korespondující GMC 14,0; 25,1; 14,4 a 48,5 při narození a 5,3; 6,6; 5,2 a 12,0 ve 2 měsících věku. Poměry GMC (ADACEL/kontrolní skupina) byly 4,9; 9,3; 15,8 a 38,5 při narození a 3,9; 15,0; 14,6 a 42,5 ve 2 měsících věku.

Ve druhé studii obdrželo průměrně ve 34,5. týdnu těhotenství 134 těhotných žen vakcínu ADACEL a 138 kontrolní vakcínu proti tetanu a difterii. GMC (EU/ml) protilátek proti pertusi vůči antigenům PT, FHA, PRN a FIM byl u kojenců očkováných žen 54,2, respektive 184,2; 294,1 a 939,6 při narození a 14,1; 51,0; 76,8 a 220,0 ve 2 měsících věku. V kontrolní skupině kojenců byly korespondující GMC 9,5; 21,4; 11,2 a 31,5 při narození a 3,6; 6,1; 4,4 a 9,0 ve 2 měsících věku. Poměry GMC (ADACEL/kontrolní skupina) byly 5,7; 8,6; 26,3 a 29,8 při narození a 3,9; 8,4; 17,5 a 24,4 ve 2 měsících věku.

Jak bylo prokázáno v observačních studiích účinnosti, vyšší koncentrace protilátek má kojencům poskytnout během prvních 2 až 3 měsíců života pasivní imunitu vůči pertusi.

Imunogenita u kojenců a batolat narozených ženám očkováným během těhotenství

U kojenců žen očkováných vakcínami ADACEL nebo ADACEL POLIO byla v několika publikovaných studiích posouzena imunogenita jejich rutinní vakcinace. Během prvního roku života těchto kojenců byly zhodnoceny jejich odpovědi v podobě tvorby protilátek vůči antigenům pertuse a jiným antigenům.

Mateřské protilátky získané z očkování vakcínou ADACEL nebo ADACEL POLIO mohou souviset s potlačením imunitní odpovědi dítěte na aktivní imunizaci proti pertusi. Na základě aktuálních epidemiologických studií je možné, že toto potlačení není klinicky relevantní.

Údaje z několika studií neukázaly u kojenců a batolat klinicky relevantní potlačení odpovědi vůči antigenům difterie, tetanu, bakterie *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovaného polioviru a pneumokoků v důsledku očkování vakcínou ADACE nebo ADACEL POLIO během těhotenství.

Účinnost vůči pertusi u kojenců narozených ženám očkováným během těhotenství

Účinnost vakcíny během prvních 2-3 měsíců života u kojenců narozených ženám očkováným proti pertusi během třetího trimestru těhotenství byla vyhodnocena ve třech observačních studiích. Celková účinnost je $>$

90 %.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny (VE) proti pertusi u kojenců narozených ženám očkovaným během těhotenství vakcínou ADACEL nebo REPEVAX ve 3 retrospektivních studiích.

Místo studie	Vakcína	VE (95% CI)	Metoda odhadu účinnosti vakcíny	Doba sledování kojenců
UK	REPEVAX	93% (81, 97)	neporovnaná kontrola případu	2 měsíce
US	ADACEL*	91.4% (19.5, 99.1)	kohortní regresní model	2 měsíce
UK	REPEVAX	93% (89, 95)	screening (pokrytí případu)	3 měsíce

*Přibližně 99 % žen bylo naočkováno vakcínou ADACEL

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pro vakcíny není požadováno hodnocení farmakokinetických vlastností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, toxicity v těhotenství, vlivu na embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Fenoxyethanol
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto vakcína ADACEL nesmí být mísená s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Pokud vakcína zmrzla, zlikvidujte ji.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Údaje o stabilitě ukazují, že složky vakcíny jsou při teplotě do 25 °C stabilní až 72 hodin. Po tomto časovém období má být vakcína Adacel podána nebo zlikvidována. Tato data slouží pouze jako návod pro zdravotnické pracovníky v případě dočasných teplotních odchylek při skladování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Adacel v předplněných injekčních stříkačkách o objemu 1,5 ml s měkkým víčkem

0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutylový elastomer) a adaptérem Luer lock, s měkkým víčkem (pryžová směs)

Balení po 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkačkách bez jehly (jehel).

Balení po 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkačkách s 1 nebo 2 samostatnými jehlami (nerezová ocel).
Měkká víčka předplněných injekčních stříkaček obsahují derivát latexu.

Adacel v předplněných injekčních stříkačkách o objemu 1 ml s pevným víčkem

0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (chlorbutylový elastomer) a adaptérem Luer Lock, s pevným víčkem (syntetický izopren brombutyl + polypropylen).

Balení po 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkačkách bez jehly (jehel).

Balení po 1 předplněné injekční stříkačce s 1 nebo 2 samostatnými jehlami (nerezová ocel).

Balení 10 předplněných injekčních stříkaček s 1 samostatnou jehlou (nerezová ocel).

Balení po 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkačkách s bezpečnostním krytem (polykarbonát).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

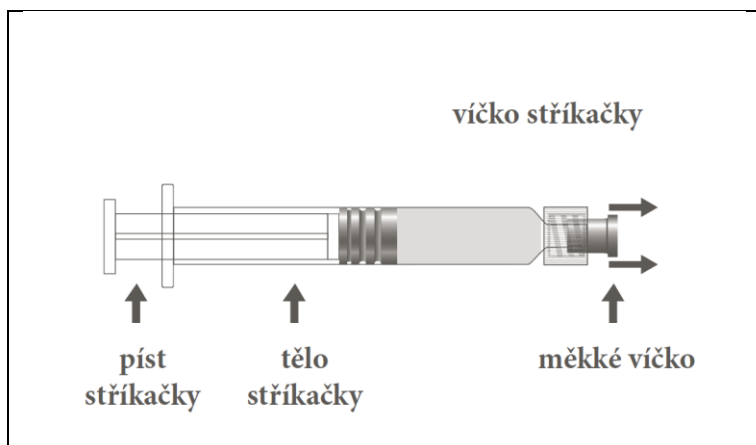
Za normálních okolností má vakcína vzhled stejnoměrně zakalené bílé suspenze, která může během skladování sedimentovat a tvořit hrudkovité nebo vločkovité agregáty. Před podáním vakcíny předplněnou injekční stříkačku dobře protřepejte, aby došlo k rovnoměrnému rozptýlení suspenze. Pokud jsou přítomny agregáty, je možné přípravek znovu protřepat, dokud nevznikne homogenní suspenze.

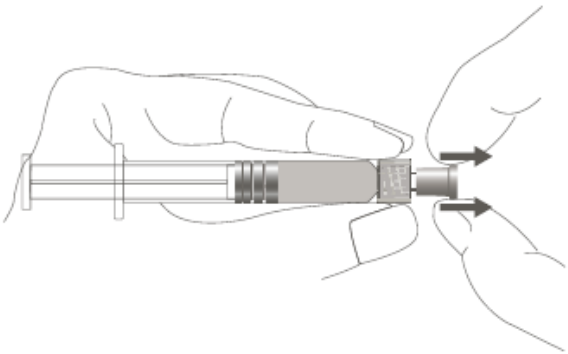
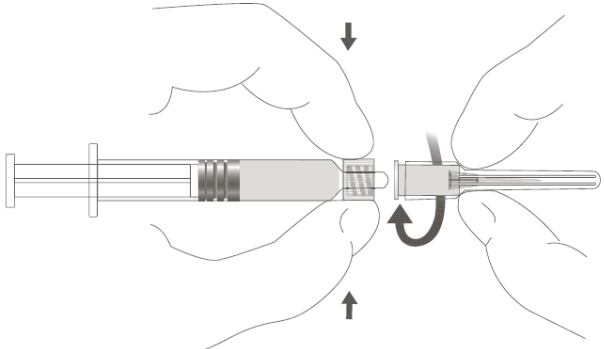
Příprava na podání

Předplněná injekční stříkačka může být dodána s adaptérem Luer Lock s měkkým víčkem (obrázek A) nebo pevným víčkem (obrázek B). Injekční stříkačka s injekční suspenzí musí být před podáním vizuálně zkontrolována. V případě výskytu jakýchkoli cizích částic, úniku, předčasné aktivace pístu nebo vadného těsnění víčka, předplněnou injekční stříkačku zlikvidujte. Injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití a nesmí být znovu použita.

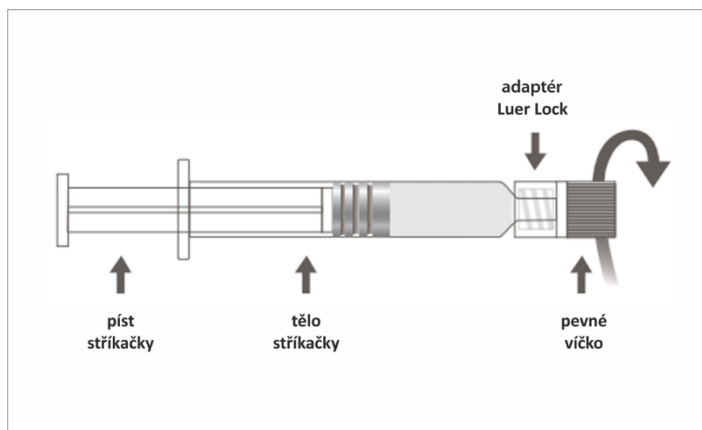
Návod k použití předplněné injekční stříkačky s adaptérem Luer Lock:

Obrázek A: Injekční stříkačka s adaptérem Luer Lock s měkkým víčkem

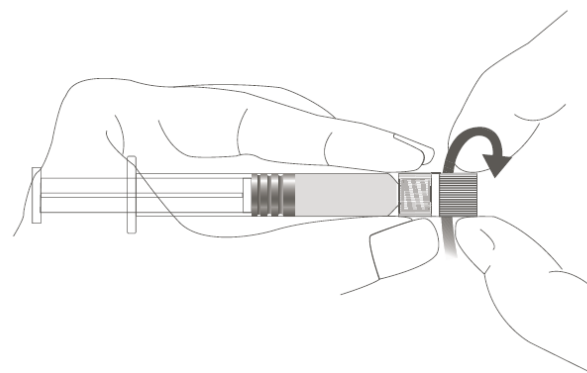


Krok 1: Držte adaptér Luer Lock v jedné ruce (nedržte píst nebo tělo injekční stříkačky) a sejměte víčko.	
Krok 2: Pro připojení jehly k injekční stříkačce jemně otáčejte jehlou do adaptéru Luer Lock injekční stříkačky, dokud neucítíte lehký odpor.	

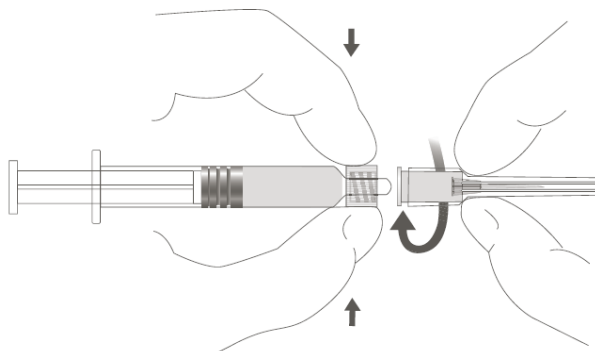
Obrázek B: Injekční stříkačka s adaptérem Luer Lock s pevným víčkem



Krok 1: Držte adaptér Luer Lock v jedné ruce (nedržte píst nebo tělo injekční stříkačky) a otáčením odšroubujte víčko.



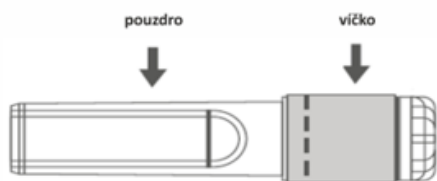
Krok 2: Pro připojení jehly k injekční stříkačce jemně otáčejte jehlou do adaptéru Luer Lock injekční stříkačky, dokud neucítíte lehký odpor.



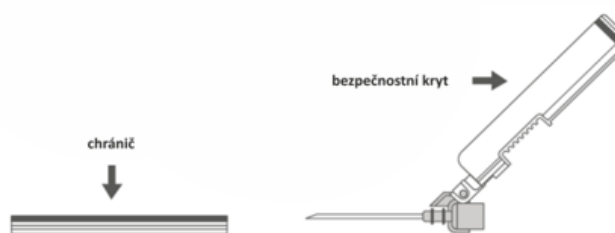
<Návod k použití bezpečnostní jehly s předplněnou injekční stříkačkou s adaptérem Luer Lock:

Podle kroků 1 a 2 výše připravte injekční stříkačku s adaptérem Luer Lock a jehlu k připojení.

Obrázek C: Bezpečnostní jehla (uvnitř pouzdra)



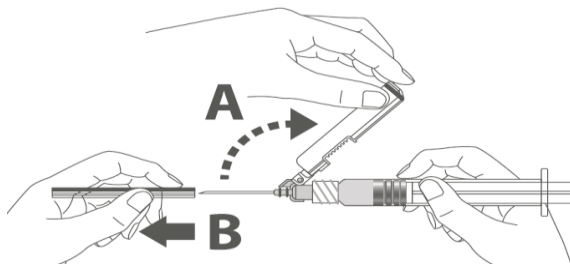
Obrázek D: Komponenty bezpečnostní jehly (připravené k použití)



Krok 3: Sejměte pouzdro bezpečnostní jehly. Jehla je chráněna bezpečnostním krytem a chráničem.

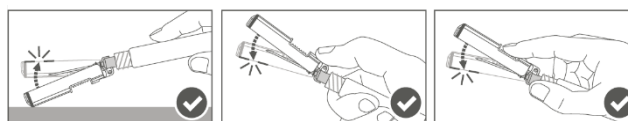
Krok 4:

A: Posuňte bezpečnostní kryt od jehly směrem k tělu injekční stříkačky do zobrazeného úhlu.
B: Sejměte chránič.



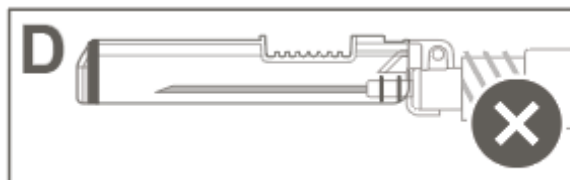
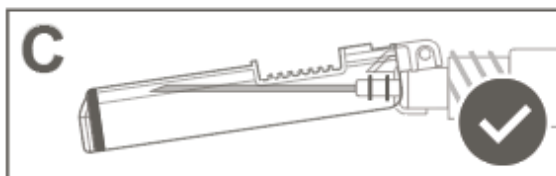
Krok 5: Po dokončení injekce zajistěte (aktivujte) bezpečnostní kryt pomocí jedné ze tří (3) ilustrovaných technik **jedné ruky**: povrchová aktivace, aktivace palcem nebo prstem.

Poznámka: Aktivace je ověřena sluchově a/nebo hmatově rozpoznatelným „cvaknutím“.



Krok 6: Vizuálně zkontrolujte aktivaci bezpečnostního krytu. Bezpečnostní kryt by měl být **zcela zajištěn (aktivován)**, jak je znázorněno na obrázku C.

Obrázek D ukazuje, že bezpečnostní kryt **NENÍ zcela zajištěn (není aktivován)**.



Upozornění: Nepokoušejte se bezpečnostní zařízení odjistit (deaktivovat) tlačení jehly z bezpečnostního krytu.

>

Likvidace

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Jehly se nesmí znovu použít.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/253/16-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 6. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 12. 2020

10 DATUM REVIZE TEXTU

20. 12. 2024