

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ADACEL, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca (nestanično, komponentno), sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

toksoid difterije	ne manje od 2 IU* (2 Lf)
toksoid tetanusa	ne manje od 20 IU* (5 Lf)
antigene bakterije <i>Bordetella pertussis</i> :	
toksoid hripavca	2,5 mikrograma
filamentozni hemaglutinin	5 mikrograma
pertaktin	3 mikrograma
fimbrije tipova 2 i 3	5 mikrograma
adsorbirani na aluminijev fosfat	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

* kao donja granica pouzdanosti (p=0,95) za aktivnost izmjerenu prema ispitivanju sadržaja opisanom u Europskoj farmakopeji

Ovo cjepivo može sadržavati u tragovima formaldehid i glutaraldehid koji se koriste u postupku proizvodnje (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

ADACEL je zamućena bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ADACEL (Tdap) je indiciran za:

docjepljivanje u sklopu aktivne imunizacije protiv tetanusa, difterije i hripavca u osoba od navršene četvrte godine koje su primile primarnu seriju cijepljenja.

pasivnu zaštitu protiv hripavca u male dojenčadi kada su majke imunizirane tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.2, 4.6 i 5.1).

ADACEL se treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna injekcija jedne doze cjepiva (0,5 ml) preporučuje se svim dobnim skupinama u kojih je indicirano cijepljenje.

U adolescenata i odraslih osoba s nepoznatim ili nepotpunim statusom cijepljenja protiv difterije ili tetanusa može se primjeniti jedna doza cjepiva ADACEL kao dio serije cijepljenja radi zaštite od hripavca i u većini slučajeva također protiv tetanusa i difterije. Jedna dodatna doza cjepiva protiv difterije i tetanusa (dT) može se primijeniti mjesec dana kasnije nakon koje slijedi treća doza cjepiva protiv difterije ili dT 6 mjeseci nakon prve doze kako bi se optimizirala zaštita od bolesti (vidjeti dio 5.1). Broj i raspored doza treba odrediti prema službenim preporukama.

ADACEL se može koristiti za docjepljivanje u svrhu poticanja imuniteta protiv difterije, tetanusa i hripavca u razmacima od 5 do 10 godina (vidjeti dio 5.1).

ADACEL se može primjenjivati za zbrinjavanje tetanogenih rana uz ili bez istodobne primjene tetanus imunoglobulina, u skladu sa službenim preporukama.

ADACEL se može primijeniti u trudnica tijekom drugog i trećeg tromjesečja kako bi se dojenčadi pružila pasivna zaštita protiv hripavca (vidjeti dijelove 4.1, 4.6 i 5.1).

Način primjene

Jedna injekcija jedne doze (0,5ml) cjepiva ADACEL treba se aplicirati u mišić. Preporučeno mjesto injiciranja je deltoidni mišić.

ADACEL se ne smije primjenjivati u glutealnu regiju; cjepivo se ne smije primjenjivati intradermalno ili supkutano (osim u iznimnim slučajevima kada se može razmotriti supkutana primjena, vidjeti dio 4.4).

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka.

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- ADACEL se ne smije primjenjivati u osoba sa poznatom preosjetljivošću na:
 - cjepivo protiv difterije, tetanusa ili hripavca
 - na bilo koji drugi sastojak ovog cjepiva (vidjeti dio 6.1)
 - na bilo koju ostatnu tvar koja može zaostati iz proizvodnje (formaldehid i glutaraldehid) koja može u cjepivu biti prisutna u količinski nemjerljivim tragovima.

ADACEL se ne smije primijeniti u osoba koje su imale encefalopatiju nepoznate etiologije, a koja se pojavila unutar 7 dana od prethodne imunizacije cjepivom koje sadrži antigene hripavca.

Kao i kod ostalih cjepiva, primjenu cjepiva ADACEL potrebno je odgoditi u slučaju akutne, teške febrilne bolesti. Postojanje blaže infekcije nije kontraindikacija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

ADACEL se ne smije koristiti za primarnu imunizaciju.

Za interval između docjepljivanja s cjepivom ADACEL i prethodnih docjepljivanja s cjepivom koje sadrži toksoid difterije i/ili toksoid tetanusa, općenito je potrebno držati se službenih preporuka.

Klinički podaci pokazuju da nema klinički relevantnih razlika u stopi nuspojava povezanih s cjepivom protiv tetanusa, difterije i hripavca kada se ono koristi za docjepljivanje već nakon 4 tjedna od cijepljenja cjepivom protiv difterije i tetanusa u usporedbi s docjepljivanjem nakon najmanje 5 godina od prethodne doze cjepiva protiv tetanusa i difterije.

Mjere opreza prije cijepljenja

Prije cijepljenja, potrebno je pregledati povijest bolesti osobe koju će se cijepiti (posebice prijašnja cijepljenja i moguće nuspojave). U osoba koje u povijesti bolesti imaju pojavu ozbiljne i teške reakcije unutar 48 sati nakon prethodne injekcije cjepiva sličnog sastava, primjena cjepiva ADACEL mora se pažljivo razmotriti.

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, potrebno je osigurati da je odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju rijetke pojave anafilaksije nakon primjene cjepiva.

Ukoliko se unutar 6 tjedana od prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa pojavio Guillain-Barréov sindrom, odluka o cijepljenju bilo kojim cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa, uključujući i ADACEL, treba se bazirati na pažljivoj procjeni mogućih koristi i mogućih rizika.

ADACEL se ne smije primjenjivati u osoba koje imaju progresivni neurološki poremećaj, nekontroliranu epilepsiju ili progresivnu encefalopatiju sve dok režim liječenja nije ustanovljen i postignuta stabilizacija stanja.

Imunogenost ovog cjepiva može biti smanjena zbog imunosupresivnog liječenja ili imunodeficijencije. Preporučuje se pričekati s cijepljenjem do završetka takve bolesti ili liječenja ako je to svrsishodno. Ipak, cijepljenje osoba koje imaju HIV infekciju ili kroničnu imunodeficijenciju, kao što je AIDS, se preporučuje, iako im imunološki odgovor može biti ograničen.

Mjere opreza vezane uz način primjene

Ne smije se injicirati intravaskularno ili intradermalno.

Zbog rizika krvarenja, intramuskularne injekcije je potrebno davati s oprezom u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji ili u bolesnika koji imaju poremećaj zgrušavanja krvi. U tim slučajevima se može razmotriti primjena cjepiva dubokom supkutanom injekcijom, iako tada postoji rizik porasta lokalnih reakcija.

Sinkopa (nesvjestica) može se dogoditi nakon ili čak i prije primjene cjepiva koja se injiciraju, uključujući i ADACEL. Potrebno je osigurati postojanje i provođenje postupaka za sprječavanje ozljeda uzrokovanih nesvjesticom te za zbrinjavanje sinkopalnih reakcija.

Zatvarač vrha na napunjenim štrcaljkama sadrži derivat prirodnog lateksa što može uzrokovati alergijske reakcije u pojedinaca osjetljivih na lateks.

Ostale mjere opreza

Kao i u ostalih cjepiva, cijepljenjem cjepivom ADACEL možda se neće postići zaštita u 100 % svih podložnih osoba.

Perzistirajući čvorić na mjestu primjene može se pojaviti nakon primjene svih adsorbiranih cjepiva, osobito ako se primjenjuju u površinske slojeve potkožnog tkiva.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Temeljem rezultata kliničkih ispitivanja o istodobnoj primjeni cjepiva, ADACEL se može primijeniti istodobno s bilo kojim od sljedećih cjepiva: inaktivirano cjepivo protiv influence, cjepivo protiv hepatitisa B, inaktivirano ili oralno cjepivo protiv poliomijelitisa i rekombinantno cjepivo protiv humanog papiloma virusa (vidjeti dio 4.8), u skladu sa službenim preporukama.

Kod istodobne primjene parenteralnih cjepiva, mjesta primjene moraju biti na različitim udovima. Nisu provedena ispitivanja interakcija s ostalim cjepivima, biološkim lijekovima ili terapeutcima. Međutim, prema opće prihvaćenim smjernicama za imunizaciju, s obzirom da je ADACEL inaktivirano cjepivo, može se koristiti istodobno s ostalim cjepivima i imunoglobulinima na zasebna mjesta injiciranja.

U slučaju imunosupresivnog liječenja vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

ADACEL se može koristiti tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dio 4.2).

Sigurnosni podaci iz 4 randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ishodi 310 trudnoća), 1 prospektivnog opservacijskog ispitivanja (ishodi 546 trudnoća), 5 retrospektivnih opservacijskih ispitivanja (ishodi 124 810 trudnoće) i pasivnog praćenja žena koje su primile ADACEL ili REPEVAX (Tdap-IPV; sadrži iste količine antigena tetanusa, difterije i hripavca kao i cjepivo ADACEL) tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće nisu ukazali na nuspojave povezane s cjepivom koje bi utjecale na trudnoću niti na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Kao i kod drugih inaktiviranih cjepiva, ne očekuje se da cijepljenje sa cjepivom ADACEL tijekom bilo kojeg tromjesečja naštetiti fetusu.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktne ili indirektne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Za informacije o imunološkim odgovorima na cijepljenje tijekom trudnoće i učinkovitosti cjepiva kod sprječavanja hripavca u dojenčadi, vidjeti dio 5.1.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se u ljudi djelatne tvari sadržane u cjepivu ADACEL u majčino mlijeko, ali je zamijećeno da se u kunića antitijela na antigene u cjepivu prenose na potomstvo koje siše majčino mlijeko. Dva ispitivanja razvoja životinja, provedena na kunićima, ne pokazuju štetne učinke cjepivom induciranih majčinih antitijela na postnatalni razvoj potomstva.

Ipak, učinak na dojenju dojenčad nakon cijepljenja majki cjepivom ADACEL nije ispitivan. Budući da je cjepivo ADACEL inaktivirano, rizik za dojenče nije vjerojatan. Potrebno je procijeniti odnos koristi i rizika cijepljenja prije donošenja odluke o cijepljenju dojilja.

Plodnost

ADACEL se nije procjenjivao u studijama utjecaja na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. ADACEL ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkom ispitivanju ADACEL je primijenjen u ukupno 4546 osoba, uključujući 298 djece (4 do 6 godina), 1313 adolescenata (11 do 17 godina) i 2935 odraslih (18 do 64 godine). Najčešće prijavljivane reakcije nakon cijepljenja uključuju lokalne reakcije na mjestu primjene (bol, otvrdnuće i otekline) koje su se pojavile u 21 do 78% cijepljenih osoba, glavobolja i umor koji su se pojavili u 16 do 44% cijepljenih osoba. Ovi znakovi i simptomi obično su bili blagog intenziteta i pojavljivali su se unutar 48 sati nakon cijepljenja. Svi su se povukli bez posljedica.

Ispitivanja sigurnosti primjene provedena su kliničkim ispitivanjem u kojem su sudjelovala 1 042 zdrava adolescenta, mladići i djevojke, u dobi od 10 do 17 godina. Ispitanici su primili četverovalentno cjepivo protiv humanog papiloma virusa koje sadrži tipove 6,11,16 i 18 (Gardasil) zajedno s dozom cjepiva ADACEL i dozom četverovalentnog konjugiranog cjepiva protiv meningokoka serotipa A,C,Y i W135. Sigurnosni profili bili su slični u grupi ispitanika koji su primili sva cjepiva istodobno i u grupi u kojoj nisu primana istodobno. Veća učestalost pojave otekline na mjestu primjene Gardasila, modrica i bolnosti na mjestu primjene cjepiva ADACEL zabilježene su u grupi ispitanika koji su primila sva cjepiva istodobno. Zamijećene razlike između ove dvije skupine bile su manje od 7%, a u većine ispitanika prijavljene nuspojave bile su blagog do umjerenog intenziteta.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti sukladno sljedećem pravilu:

Vrlo često	($1 \geq 10$)
Često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često	($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko	($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko	($< 1/10\ 000$)
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Tablica 1. prikazuje nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i također uključuje i dodatne nuspojave koje su prikupljene spontanom prijavljivanjem tijekom postmarketinškog praćenja cjepiva ADACEL širom svijeta. S obzirom da se nuspojave iz postmarketinškog praćenja prijavljuju dobrovoljno iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost pojavljivanja ili utvrditi uzročnu vezu s izloženosti cjepivu. Zbog toga su takve nuspojave svrstane u kategoriju “Nepoznato”.

Tablica 1: Štetni događaji iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja

Organski sustav	Učestalost	Djeca (4 do 6 godina)	Adolescenti (11 do 17 godina)	Odrasli (18 do 64 godine)
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti (anafilaksija); angioedem, edem, osip, hipotenzija*		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Anoreksija (smanjen apetit)		
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja		
	Nepoznato	Parestezija*, hipoestezija*, Guillain –Barréov sindrom*, brahijalni neuritis*, paraliza lica*, konvulzije*, sinkopa*, mijelitis*		
Srčani poremećaji	Nepoznato	Miokarditis*		
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev	Proljev, mučnina	Proljev
	Često	Mučnina, povraćanje	Povraćanje	Mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip		
	Nepoznato	Svrbež*, urtikarija*		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često		Opća bol ili slabost u mišićima, artralgiya ili oticanje zglobova	Opća bol ili slabost u mišićima
	Često	Opća bol ili slabost u mišićima, artralgiya ili oticanje zglobova		Atralgiya ili oticanje zglobova
	Nepoznato	Miozitis*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor /astenija	Umor/astenija, malaksalost, zimica	Umor /astenija, malaksalost
		Bol na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, oteklina na mjestu primjene		
	Često	Vrućica, zimica, aksilarna adenopatija	Vrućica, aksilarna adenopatija	Vrućica, zimica, aksilarna adenopatija
	Nepoznato	Modrica na mjestu primjene*, sterilni apsces na mjestu primjene*, čvorić na mjestu injiciranja*		

* nuspojave iz postmarketinškog praćenja

Opis odabranih nuspojava

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Velike reakcije na mjestu primjene (> 50 mm), uključujući opsežno oticanje udova od mjesta primjene preko jednog ili oba zglobova mogu se pojaviti nakon primjene cjepiva ADACEL kod adolescenata i odraslih osoba. Ove reakcije pojavljuju se obično unutar 24 - 72 sata nakon cijepljenja i mogu biti povezane s eritemom, toplinom, osjetljivošću na dodir ili boli na mjestu primjene, a nestaju spontano unutar 3 do 5 dana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil cjepiva ADACEL prikazan u Tablici 1 uključuje podatke o kliničkom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 298 djece u dobi 4 do 6 godina koja su prethodna primila ukupno 4 doze cjepiva, uključujući primarno cijepljenje s DTaP-IPV kombinirano s Hib, u dobi od približno 2, 4, 6 i 18 mjeseci. U ovom kliničkom ispitivanju najčešće prijavljivane nuspojave koje su prijavljivane u periodu unutar 14 dana nakon cijepljena bile su bol na mjestu primjene (39,6% ispitanika) i umor (31,5% ispitanika).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pertusis, pročišćeni antigen, kombinacije s toksoidima.

ATK oznaka: J07AJ52

Klinička ispitivanja

Imunološki odgovor zabilježen mjesec dana nakon cijepljenja cjepivom ADACEL u 265 djece, 527 adolescenata i 743 odrasle osobe su prikazani u tablici koja slijedi.

Tablica 2: Imunološki odgovor djece, adolescenata i odraslih mjesec dana nakon cijepljenja cjepivom ADACEL

Protutijelo	Kriteriji	Djeca (4 - 6 godina)¹ (N=265) %	Adolescenti (11 - 17 godina)² (N=527) %	Odrasli (18 - 64 godine)² (N=743) %
Difterija (SN, IU/ml)	≥0,1	100	99,8	94,1
Tetanus (ELISA, IU/ml ili EU/ml)	≥0,1	100	100	100
Pertusis (ELISA, EU/ml)				
PT	Odgovor na docijepljivanje ³	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: toksoid difterije [pedijatrijska doza], tetanusa i nestaničnog hripavca; ELISA: imunoenzimski test; EU: ELISA jedinice; IU: internacionalne jedinice; N: broj sudionika s dostupnim podacima; SN: seroneutralizacija; PT: toksoid hripavca; FHA: filamentozni hemaglutinin; PRN: pertaktin; FIM: fimbrije

¹ Ispitivanje Td508 provedeno je u Kanadi s djecom u dobi od 4 do 6 godina.

² Ispitivanje Td506 provedeno je u Sjedinjenim Američkim Državama s adolescentima u dobi od 11 do 17 godina i odraslim osobama u dobi od 18 do 64 godine.

³ Za djecu u ispitivanju Td508 koja su prethodno primila primarnu imunizaciju cjepivom DTaP u dobi od 2, 4, 6 i 18 mjeseci, odgovor na docjepljivanje definiran je kao povećanje koncentracije protutijela protiv hripavca za četiri puta. Za adolescente i odrasle u dobi u ispitivanju Td506, odgovor na docjepljivanje definiran je kao povećanje koncentracije protutijela protiv hripavca za dva puta u ispitanika s visokim titrom protutijela protiv hripavca prije cijepjenja te za četiri puta u ispitanika s niskim titrom protutijela protiv hripavca prije cijepjenja.

Sigurnost i imunogenost cjepiva ADACEL u odraslih i adolescenata pokazala se usporedivom s onom kod primjene jedne doze adsorbiranog cjepiva protiv difterije i tetanusa za odrasle (Td) koje sadrži istu količinu toksoida tetanusa i difterije.

Serološka korelacija za zaštitu od hripavca nije utvrđena. U usporedbi s podacima iz Švedske I studije učinkovitosti cjepiva protiv hripavca provedene između 1992. i 1996. godine u kojem je utvrđena 85% -tna zaštita od hripavca nakon primarne imunizacije s DTaP cjepivom (cjepivo protiv hripavca (nestanično)), formulacije za dojenačku dob, proizvođača Sanofi Pasteur, smatra se da ADACEL izaziva imunološki odgovor koji pruža zaštitu od hripavca. Razina antitijela za hripavac za sve antigene nakon docjepljivanja cjepivom ADACEL u adolescenata i odraslih premašuje onu zabilježenu u studiji kućnih kontakata koja je provedena u sklopu ispitivanja djelotvornosti.

Tablica 3: Omjer GMC vrijednosti antitijela na hripavac zabilježen mjesec dana nakon cijepjenja cjepivom ADACEL u adolescenata i odraslih uspoređen s antitijelima zabilježenima u djece mjesec dana nakon cijepjenja cjepivom ADACEL u dobi sa 2,4 i 6 mjeseci u Švedskoj I studiji učinkovitosti za DTaP cjepivo (populacija liječena prema planu ispitivanja u kojoj se ocjenjivala imunogenost¹)

	Adolescenti (11-17 godina) ²	Odrasli (18-64 godine) ²
	ADACEL/ DTaP cjepivo ³ Omjer GMC vrijednosti (interval pouzdanosti 95%) ⁴	ADACEL/ DTaP cjepivo ³ Omjer GMC vrijednosti (interval pouzdanosti 95%) ⁴
Sudionici	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: toksoid difterije [pedijatrijska doza], tetanusa i nestaničnog hripavca; GMC (engl. *geometric mean concentration*): geometrijska srednja vrijednost koncentracije protutijela; N: broj sudionika s dostupnim podacima.

¹ Sudionici koji su ispunjavali kriterije i za koje su bili dostupni podaci o imunogenosti

² Ispitivanje Td506 provedeno je u Sjedinjenim Američkim Državama s adolescentima u dobi od 11 do 17 godina i odraslim osobama u dobi od 18 do 64 godine. GMC vrijednosti protutijela mjerene u ELISA jedinicama izračunate su zasebno za dojenčad, adolescente i odrasle.

³ N = 80, broj dojenčadi koja je primila DTaP cjepivo u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci s dostupnim podacima nakon primljene 3. doze (serum iz švedskih ispitivanja djelotvornosti [Sweden I] istodobno je testiran s uzorcima iz kliničkog ispitivanja Td506).

⁴ GMC vrijednosti nakon cijepljenja cjepivom ADACEL nisu pokazale inferiornost u odnosu na GMC vrijednosti nakon cijepljenja DTaP cjepivom (donja granica intervala pouzdanosti od 95% za omjer GMC vrijednosti za cjepivo ADACEL podijeljen s DTaP >0,67)

Trajnost antitijela

Serološka ispitivanja praćenja provedena su nakon 3, 5 i 10 godina u osoba koje su docijepljene jednom dozom cjepiva ADACEL. Trajanje serozaštite od difterije i tetanusa i seropozitivnost na hripavac sažeti su u Tablici 4.

Tablica 4: Trajanje serozaštite/stope seropozitivnosti (%) u djece, adolescenata i odraslih osoba 3, 5 i 10 godina nakon docijepljivanja cjepivom ADACEL (populacija liječena prema planu ispitivanja u kojoj se ocjenjivala imunogenost¹).

		Djeca (4-6 godina) ²	Adolescenti (11-17 godina) ³			Odrasle osobe (18-64 godine) ³		
Vrijeme od primjene doze cjepiva ADACEL		5 godina	3 godine	5 godina	10 godina	3 godine	5 godina	10 godina
Sudionici		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136
Protutijelo		% serozaštite/seropozitivnosti						
Difterija (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
Hripavac (ELISA, EU/mL)	Seropozitivnost 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: imunoenzimski test; EU: ELISA jedinice; IU: internacionalne jedinice; N: broj sudionika za koje su bili dostupni podaci; SN: seroneutralizacija; PT: toksoid hripavca; FHA: filamentozni hemaglutinin; PRN: pertaktin; FIM: fimbrije

¹ Sudionici koji su ispunjavali kriterije i za koje su bili dostupni podaci o imunogenosti za najmanje jedno protutijelo u specifičnoj vremenskoj točki

² Ispitivanje Td508 provedeno je u Kanadi s djecom u dobi od 4 do 6 godina.

³ Ispitivanje Td506 provedeno je u Sjedinjenim Američkim Državama s adolescentima u dobi od 11 do 17 godina i odraslim osobama u dobi od 18 do 64 godine.

⁴ Postotak sudionika kojima je razina protutijela iznosila ≥ 5 EU/ml za PT, ≥ 3 EU/ml za FHA i PRN te ≥ 17 EU/ml za FIM pri praćenju nakon 3 godine odnosno ≥ 4 EU/ml za PT, PRN i FIM te ≥ 3 EU/ml za FHA pri praćenju nakon 5 i 10 godina

Imunogenost u osoba koje nisu prethodno cijepljene ili s nepoznatim cijepljenim statusom

Nakon administracije jedne doze cjepiva Adacel Polio (Tdap-IPV; sadrži jednaku količinu antigena tetanusa, difterije i hripavca kao ADACEL) u 330 odraslih osoba ≥ 40 godina koji prethodno nisu primili cjepivo protiv difterije i tetanusa u zadnjih 20 godina:

- ≥ 95,8% odraslih osoba je bilo seropozitivno (≥ 5 EU/ml) na antitijela na sva cjepiva koja sadrže antigene hripavca
- 82,4% i 92,7% su imali serozaštitu protiv difterije na pragu ≥ 0,1 odnosno ≥ 0,01 IU/ml
- 98,55 i 99,7% su imali serozaštitu protiv tetanusa na pragu ≥ 0,1 odnosno ≥ 0,01 IU/ml
- i ≥ 98,8% su imali serozaštitu protiv poliomijelitisa (tip 1, 2 i 3) na pragu razrjeđenja ≥ 1:8

Nakon primjene dviju dodatnih doza cjepiva protiv difterije, tetanusa i poliomijelitisa u 316 ispitanika, jedan i šest mjeseci nakon prve doze, stope serozaštite protiv difterije su bile 94,6% i 100% ($\geq 0,1$ odnosno $\geq 0,01$ IU/ml), protiv tetanusa 100% ($\geq 0,01$ IU/ml) i protiv poliomijelitisa (tip 1, 2 i 3) 100% (razrjeđenje $\geq 1:8$)

Imunogenost nakon docjepljivanja

Imunogenost cjepiva ADACEL bila je procijenjena 10 godina nakon primjene prethodne doze cjepiva ADACEL ili REPEVAX. Mjesec dana nakon cijepjenja $\geq 98,5\%$ sudionika ispitivanja doseglo je serozaštitnu razinu antitijela (≥ 01 IU/ml) protiv difterije i tetanusa, a $\geq 84\%$ sudionika postiglo je odgovor na docjepljivanje antigenima hripavca.

(Odgovor na docjepljivanje antigenima hripavca definiran je kao koncentracija antitijela ≥ 4 puta od LLOQ nakon cijepjenja ako razina prije cijepjenja bila $< \text{LLOQ}$; ≥ 4 puta od razine prije cijepjenja ako je koncentracija bila $\geq \text{LLOQ}$, ali < 4 puta LLOQ ili ≥ 2 puta od razine prije cijepjenja ako je bila ≥ 4 puta LLOQ).

Na temelju seroloških praćenja i podacima o docjepljivanju ADACEL se može koristiti umjesto cjepiva protiv difterije i tetanusa za poticanje imuniteta protiv difterije i tetanusa te dodatno protiv hripavca.

Imunogenost u trudnica

Odgovori protutijela na hripavac u trudnica načelno su slični onima u žena koje nisu trudne. Cijepljenje tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće optimalno je za prijenos protutijela na plod u razvoju.

Imunogenost protiv hripavca u dojenčadi (u dobi < 3 mjeseca) čije su majke cijepjene tijekom trudnoće

Podaci prikupljeni u 2 objavljena randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazuju veće koncentracije protutijela protiv hripavca pri rođenju i u dobi od 2 mjeseca (tj. prije početka primarnog cijepjenja dojenčadi) u dojenčadi čije su majke cijepjene cjepivom ADACEL tijekom trudnoće u odnosu na dojenčad čije majke nisu cijepjene protiv hripavca tijekom trudnoće.

U prvom su ispitivanju 33 trudnice primile cjepivo ADACEL dok ih je 15 primilo fiziološku otopinu kao placebo između 30. i 32. tjedna trudnoće. Geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela prikazane u EU/ml za protutijela protiv hripavca čije su majke cijepjene tijekom trudnoće bile su 68,8 za toksoid hripavca; 234,2 za filamentozni hemaglutinin; 226,8 za pertaktin i 1867,0 za fimbrije pri rođenju, odnosno 20,6 za toksoid hripavca; 99,1 za filamentozni hemaglutinin; 75,7 za pertaktin i 510,4 za fimbrije u dobi od 2 mjeseca. U kontrolnoj skupini dojenčadi odgovarajuće geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela bile su 14,0; 25,1; 14,4 i 48,5, odnosno 5,3; 6,6; 5,2 i 12,0 u dobi od 2 mjeseca. Omjeri geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela između skupine koja je cijepjena cjepivom ADACEL i kontrolne skupine bili su 4,9; 9,3; 15,8 i 38,5 pri rođenju odnosno 3,9; 15,0; 14,6 i 42,5 u dobi od 2 mjeseca.

U drugom su ispitivanju 134 trudnice primile cjepivo ADACEL dok ih je 138 primilo kontrolno cjepivo protiv tetanusa i difterije u srednjoj gestacijskoj dobi od 34,5 tjedana. Geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela prikazane u EU/ml za protutijela protiv hripavca čije su majke cijepjene tijekom trudnoće bile su 54,2 za toksoid hripavca; 184,2 za filamentozni hemaglutinin; 294,1 za pertaktin i 939,6 za fimbrije pri rođenju, odnosno 14,1 za toksoid hripavca; 51,0 za filamentozni hemaglutinin; 76,8 za pertaktin i 220,0 za fimbrije u dobi od 2 mjeseca. U kontrolnoj skupini dojenčadi odgovarajuće geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela bile su 9,5; 21,4; 11,2 i 31,5 pri rođenju, odnosno 3,6; 6,1; 4,4 i 9,0 u dobi od 2 mjeseca. Omjeri geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela između skupine koja je cijepjena cjepivom ADACEL i kontrolne skupine bili su 5,7; 8,6; 26,3 i 29,8 pri rođenju odnosno 3,9; 8,4; 17,5 i 24,4 u dobi od 2 mjeseca.

Ove bi visoke koncentracije protutijela trebale osigurati pasivnu imunost dojenčadi protiv hripavca tijekom prva 2 do 3 mjeseca života, kao što su pokazala opservacijska ispitivanja učinkovitosti.

Imunogenost u dojenčadi i male djece čije su majke cijepjene tijekom trudnoće

Za dojenčad čije su majke cijepljene cjepivom ADACEL ili REPEVAX tijekom trudnoće imunogenost rutinskog cijepljenja dojenčadi ocijenjena je u nekoliko objavljenih ispitivanja. Podaci o imunološkom odgovoru dojenčadi na antigene hripavca i druge antigene ocijenjeni su tijekom prve godine života.

Majčinska protutijela koja su nastala nakon cijepljenja cjepivom ADACEL ili REPEVAX u trudnoći mogu biti povezana sa smanjenjem imunološkog odgovora dojenčadi na aktivnu imunizaciju protiv hripavca. Na temelju trenutnih epidemioloških ispitivanja, smanjenje imunološkog odgovora ne mora imati klinički značaj.

Podaci iz nekoliko ispitivanja nisu pokazala nikakvo klinički značajno smanjenje imunološkog odgovora zbog cijepljenja cjepivom ADACEL ili REPEVAX u trudnoći i odgovora dojenčadi ili male djece na difteriju, tetanus, *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktivirani virus poliomijelitisa ili antigene pneumokoka.

Učinkovitost protiv hripavca u dojenčadi čije su majke cijepljene tijekom trudnoće

- Učinkovitost cjepiva tijekom prva 2-3 mjeseca života dojenčadi čije su majke cijepljene protiv hripavca tijekom trećeg tromjesečja trudnoće ocijenjena je u 3 opservacijska ispitivanja. Ukupna učinkovitost je >90%.

Tablica 5: Učinkovitost cjepiva protiv bolesti hripavca u 3 retrospektivna ispitivanja u male dojenčadi koju su rodile majke cijepljene cjepivom ADACEL ili REPEVAX tijekom trudnoće:

Lokacija	Cjepivo	Učinkovitost cjepiva (95% CI)	Metoda procjene učinkovitosti cjepiva	Vrijeme praćenja dojenčadi
UK	REPEVAX	93% (81, 97)	ispitivanje neusklađenih parova	2 mjeseca
US	ADACEL*	91.4% (19.5, 99.1)	model kohortne regresije	2 mjeseca
UK	REPEVAX	93% (89, 95)	pregled literature (izvještaji slučajeva)	3 mjeseca

* Otprilike 99% žena cijepljeno je cjepivom ADACEL

5.2 Farmakokinetička svojstva

Procjena farmakokinetičkih svojstava nije potrebna za cjepiva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i toksičnosti u trudnoći, embrionalnom/fetalnom razvoju, porodu i postnatalnom razvoju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

fenoksietanol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ADACEL se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati. Baciti cjepivo koje je bilo zamrznuto.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Podaci o stabilnosti upućuju da su kompetete cjepiva stabilne na temperaturama do 25°C kroz 72 sata. Na kraju tog razdoblja, cjepivo Adacel treba ili upotrijebiti ili baciti. Ovi podaci namijenjeni su usmjeravanju zdravstvenih radnika u slučaju privremenog temperaturnog odstupanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo) s čepom klipa (brombutilni elastomer), bez igle, sa zatvaračem vrha (guma) – veličina pakiranja od 1 ili 10.

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo) s čepom klipa (brombutilni elastomer), sa zatvaračem vrha (guma) i s jednom ili dvije zasebne igle – veličina pakiranja od 1 ili 10.

Zatvarač vrha na napunjenim štrcaljkama sadrži derivat prirodnog lateksa.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

Parenteralne lijekove treba prije uporabe pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu boje. Ukoliko se primijete ove promjene, cjepivo se ne smije primijeniti.

Normalni izgled cjepiva je jednolična, zamućena, bijela suspenzija, koja se može taložiti tijekom pohrane. Neposredno prije primjene cjepiva, dobro protresti napunjenu štrcaljku kako bi se suspenzija ravnomjerno rasporedila.

Kod štrcaljki bez pričvršćenih igli, iglu treba čvrsto pričvrstiti na kraj napunjene štrcaljke i zarotirati za 90 stupnjeva.

Uklanjanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Na iskorištenu iglu ne vraćati kapicu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-373342184

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.05.2016.

Datum obnove odobrenja: 01.02.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. travnja 2023.