

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

ADACEL POLIO suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

cepivo proti davici, tetanusu, oslovskega kašlja (acelularno, komponentno) in otroški paralizi (inaktivirano) (adsorbirano, z zmanjšano vsebnostjo antigenov)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

|                                                   |                                         |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| davični toksoid .....                             | ne manj kot 2 i.e. <sup>1</sup> (2 Lf)  |
| tetanusni toksoid .....                           | ne manj kot 20 i.e. <sup>1</sup> (5 Lf) |
| antigene povzročitelja oslovskega kašlja          |                                         |
| toksoid povzročitelja oslovskega kašlja.....      | 2,5 mikrograma                          |
| filamentozni hemaglutinin .....                   | 5 mikrogramov                           |
| pertaktin .....                                   | 3 mikrograme                            |
| fimbrije tipa 2 in 3 .....                        | 5 mikrogramov                           |
| virus otroške paralize (inaktiviran) <sup>2</sup> |                                         |
| tip 1 (Mahoney) .....                             | 29 enot antigena D <sup>3</sup>         |
| tip 2 (MEF1) .....                                | 7 enot antigena D <sup>3</sup>          |
| tip 3 (Saukett).....                              | 26 enot antigena D <sup>3</sup>         |
| adsorbirano na aluminijev fosfat.....             | 1,5 mg (0,33 mg Al <sup>3+</sup> )      |

<sup>1</sup> Kot spodnja meja zaupanja ( $p = 0,95$ ) izmerjene aktivnosti po ustrezni metodi v evropski farmakopeji.

<sup>2</sup> Pridobljen v celicah Vero.

<sup>3</sup> Te količine antigena so popolnoma enake tistim, ki so bile prej izražene v enotah D-antigena 40-8-32 za viruse tipa 1, 2 in 3, merjene z drugo ustrezno imunokemično metodo.

Cepivo ADACEL POLIO lahko vsebuje sledi formaldehida, glutaraldehida, streptomicina, neomicina, polimiksina B in govejega serumskega albumina, ki se uporabljajo v postopku izdelave (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Cepivo ADACEL POLIO je homogena, motna, bela suspenzija.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo ADACEL POLIO (Tdap-IPV) je indicirano za:

Aktivno cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in otroški paralizi pri osebah, starejših od 3 let, kot obnovitveno cepljenje po osnovnem cepljenju.

Pasivno zaščito dojenčkov proti oslovskemu kašlju po cepljenju matere med nosečnostjo (glejte poglavja 4.2, 4.6 in 5.1).

Cepivo ADACEL POLIO je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

Ena injekcija z enim odmerkom (0,5 ml) se priporoča za vse starostne skupine, pri katerih je cepivo indicirano.

Pri mladostnikih in odraslih, ki nimajo opravljenega popolnega cepljenja proti davici ali tetanusu oziroma pri katerih status cepljenja proti davici ali tetanusu ni znan, je mogoče uporabiti en odmerek cepiva ADACEL POLIO® kot del zaporedja cepljenja za zagotovitev zaščite pred oslovskim kašljem in otroško paralizo, v večini primerov pa tudi zaščite pred tetanusom in davici. En dodaten odmerek kombiniranega cepiva proti davici in tetanusu (dT) je mogoče uporabiti 1 mesec pozneje in nato 3. odmerek cepiva proti davici ali dT 6 mesecev po prvem odmerku za optimizacijo zaščite pred boleznijo (glejte poglavje 5.1). Število odmerkov in njihov časovni raspored je treba določiti v skladu z lokalnimi priporočili.

Cepivo ADACEL POLIO se lahko uporablja za ponovno cepljenje za obnovitev imunosti proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju v 5- do 10-letnih presledkih (glejte poglavje 5.1).

Cepivo ADACEL POLIO se lahko uporablja za zaščito proti tetanusu pri oskrbi rane z ali brez sočasnega dajanja imunoglobulina proti tetanusnemu toksinu skladno z uradnimi priporočili.

Za zagotovitev pasivne zaščite dojenčkov proti oslovskemu kašlju lahko nosečnice cepivo ADACEL POLIO prejmejo v drugem ali tretjem trimesečju (glejte poglavja 4.1, 4.6 in 5.1).

### Način uporabe

Injekcijo z enim odmerkom (0,5 ml) cepiva ADACEL POLIO je treba injicirati intramuskularno. Priporočeno mesto za injiciranje je deltoidna mišica.

Cepiva ADACEL POLIO se ne sme injicirati v predel zadnjice, intradermalno ali subkutano (v izrednih primerih se lahko injicira subkutano, glejte poglavje 4.4).

*Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Za navodila o ravnanju z zdravilom pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Cepiva ADACEL POLIO se ne sme injicirati osebam z znano preobčutljivostjo
  - na cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju ali otroški paralizi
  - na katero koli pomožno snov v cepivu (glejte poglavje 6.1)

- na kateri koli ostanek pomožnih snovi, ki je nastal med izdelavo cepiva (formaldehid, glutaraldehid, streptomycin, neomicin, polimiksin B in goveji serumski albumin), ki je lahko prisoten v sledovih.
- Cepiva ADACEL POLIO ne smejo prejeti osebe, pri katerih se je pojavila encefalopatija neznanega izvora v 7 dneh po predhodnem cepljenju s cepivom, ki je vsebovalo antigene povzročitelja oslovskega kašlja.
- Kot pri drugih cepivih, je tudi pri cepivu ADACEL POLIO cepljenje potrebno odložiti v primeru hudega akutnega obolenja z zvišano telesno temperaturo. Prisotnost manjše okužbe (npr. blage okužbe zgornjih dihal) ni kontraindikacija.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Cepiva ADACEL POLIO se ne sme uporabljati za primarno cepljenje.

Glede intervala med požitvenim odmerkom cepiva ADACEL POLIO in predhodnimi požitvenimi odmerki cepiv proti davici in/ali tetanusu, je potrebno upoštevati uradna priporočila. Podatki kliničnih študij pri odraslih so pokazali, da ni nobene klinično pomembne razlike v stopnji neželenih učinkov pri cepljenju s cepivom ADACEL POLIO po vsaj 4 tednih v primerjavi z vsaj 5 leti po predhodnem cepljenju s cepivom s komponentami tetanusa in davice.

##### Pred cepljenjem

Pred cepljenjem je potrebno preveriti anamnezo osebe, ki bo prejela cepivo (predvsem glede predhodnih cepljenj in možnih neželenih učinkov). Pri osebah, ki so v preteklosti imele resno ali hudo reakcijo v 48 urah po predhodnem injiciranju cepiva s podobnimi komponentami, je potrebno pretehtati smiselnost uporabe cepiva ADACEL POLIO.

Kot pri vseh cepivih za injiciranje, je potrebno zagotoviti ustrezno zdravstveno oskrbo in spremljanje za takojšnje ukrepanje v redkih primerih anafilaktične reakcije, ki lahko sledi cepljenju.

Če se je po prejemu predhodnega cepiva, ki je vsebovalo tetanusni toksoid, znotraj 6 tednov pojavil Guillain-Barréjev sindrom, je treba pred cepljenjem s katerim koli cepivom, ki vsebuje tetanusni toksoid, vključno s cepivom ADACEL POLIO, pretehtati koristi in možna tveganja.

Cepiva ADACEL POLIO ne smejo prejeti osebe s progresivno ali nestabilno nevrološko okvaro, nenadzorovano epilepsijo ali progresivno encefalopatijo, dokler se ne določi shema zdravljenja in se stanje ne stabilizira.

Na pogostnost in resnost neželenih učinkov pri prejemnikih antigena tetanusnega toksoida vplivata število prejšnjih odmerkov in raven že prisotnih protitoksinov.

Imunogenost cepiva je lahko zmanjšana zaradi imunosupresivnega zdravljenja ali pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo. V takšnih primerih je cepljenje priporočljivo odložiti do ozdravitve ali prenehanja zdravljenja. Pri bolnikih z okužbo s HIV ali s kronično imunsko pomanjkljivostjo, kot na primer AIDS, je cepljenje priporočljivo opraviti, čeprav je lahko imunski odgovor okrnjen.

##### Previdnostni ukrepi pri injiciranju

Cepiva se ne sme injicirati intravaskularno ali intradermalno.

Intramuskularne injekcije je treba osebam, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje ali imajo motnje strjevanja krvi, injicirati pazljivo, saj se lahko pojavijo krvavitve. V teh primerih se v skladu z uradnimi priporočili za aplikacijo cepiva ADACEL POLIO lahko razmisli o uporabi globoke subkutane injekcije, čeprav se s tem poveča tveganje za nastanek lokalnih reakcij.

Po uporabi cepiv za injiciranje, vključno s cepivom ADACEL POLIO, ali celo pred njihovo uporabo se lahko pojavi sinkopa (omedlevica). Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev poškodb zaradi padcev in za obvladovanje reakcij s sinkopo.

#### Druga opozorila

Kot pri vsakem cepivu se zaščitni imunski odziv morda ne sproži pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

Pri vseh adsorbiranih cepivih se lahko pojavijo vztrajajoči vozliči na mestu injiciranja, predvsem če je cepivo injicirano v zgornje plasti podkožnega tkiva.

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil, je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Cepivo ADACEL POLIO vsebuje 1,01 miligram alkohola (etanola) v enem 0,5 ml odmerku. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Na podlagi rezultatov kliničnega preskušanja, izvedenega pri osebah, starih 60 let in več, se cepivo ADACEL POLIO lahko daje sočasno z odmerkom inaktiviranega cepiva proti gripi.

Cepivo ADACEL POLIO se lahko daje sočasno z odmerkom cepiva proti hepatitisu B.

Glede na rezultate kliničnih študij sočasne uporabe se cepivo ADACEL POLIO lahko uporabi sočasno s cepivom proti humanemu papiloma virusu (HPV) in/ali cepivi proti meningokokom z vezanimi polisaharidnimi antigeni (seroloških skupin A, C, Y, in W) (MenACYW) (z vsemi tremi cepivi sočasno ali v parih) (glejte poglavje 4.8) v skladu z lokalnimi priporočili.

Za mesto injiciranja je treba uporabiti različne dele telesa. Študij medsebojnega delovanja z drugimi cepivi, biološkimi zdravili ali ostalimi zdravili niso izvedli. Cepivo ADACEL POLIO je inaktivirano, zato se lahko skladno s splošnimi sprejetimi priporočili za cepljenje le-to opravi sočasno z drugimi cepivi ali imunoglobulini na različnih mestih injiciranja.

V primeru imunosupresivne terapije glejte poglavje 4.4.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Cepivo ADACEL POLIO se lahko uporablja v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti v skladu z uradnimi priporočili (glejte poglavje 4.2).

Podatki o varnosti iz 4 randomiziranih nadzorovanih preskušanj (310 izidov nosečnosti), 1 prospektivne opazovalne študije (546 izidov nosečnosti), 5 retrospektivnih opazovalnih študij (124 810 izidov nosečnosti) in pasivnega spremljanja žensk, ki so v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti prejele cepivo ADACEL POLIO ali cepivo ADACEL (Tdap; vsebuje enako količino antigenov tetanusa, davice in oslovskega kašlja kot cepivo ADACEL POLIO), niso pokazali s cepivom povezanih neželenih učinkov na nosečnost ali na zdravje ploda/novorojenčka. Tako kot z drugimi inaktiviranimi cepivi tudi s cepivom ADACEL POLIO ni pričakovati, da bi njegova uporaba v katerem koli trimesečju škodovala plodu.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Za informacije o imunskih odzivih na cepljenje med nosečnostjo in o učinkovitosti pri preprečevanju oslovskega kašlja pri dojenčkih glejte poglavje 5.1.

### Dojenje

Vpliv uporabe cepiva ADACEL POLIO med dojenjem ni znan. Vendar pa, ker cepivo ADACEL POLIO vsebuje toksoide ali inaktivirane antigene, tveganja za dojenčka ni pričakovati. Zdravstveni delavci morajo pretehtati koristi in tveganja uporabe cepiva ADACEL POLIO pri doječih ženskah.

### Plodnost

Cepivo ADACEL POLIO ni bilo ovrednoteno v študijah glede učinkov na plodnost.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Cepivo ADACEL POLIO nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih je cepivo ADACEL POLIO prejelo skupno 1384 oseb, vključno s 390 otroki, starimi od 3 do 6 let in 994 mladostniki ter odraslimi. Najpogostejše poročane reakcije po cepljenju so vključevale lokalne reakcije na mestu injiciranja (bolečino, rdečino in oteklino). Ti znaki in simptomi so bili večinoma blagi in so se pojavili v 48 urah po cepljenju (neželeni učinki so bili pri otrocih, starih od 3 do 6 let, opaženi v obdobju od 24 ur do 7 dni po cepljenju). Vsi so izzveneli brez posledic.

Pri mladostnikih je bil opazen trend pogostejših lokalnih in sistemskih neželenih učinkov kot pri odraslih. V obeh starostnih skupinah je bila bolečina na mestu injiciranja najpogostejši neželeni učinek. Zaznali lokalni neželeni učinki (tj. lokalni neželeni učinek, ki se je pojavil ali poslabšal 3 do 14 dni po

cepljenju), kot so bolečina na mestu injiciranja, eritem in oteklina, so se pojavili pri manj kot 1,2 % oseb. Večina poročenih neželenih učinkov se je pojavila v 24 urah po cepljenju.

V analizo varnosti sočasne uporabe cepiva ADACEL POLIO ali cepiva ADACEL, injiciranega skupaj s cepivom MenACYW (cepivo Menactra ali cepivo MenQuadfi) in/ali cepivom proti HPV (cepivo Gardasil ali cepivo Gardasil 9), je bilo vključenih 5122 zdravih udeležencev moškega in ženskega spola, starih od 10 do 17 let, iz 6 kliničnih preskušanj.

Celokupni varnostni profil cepiva ADACEL POLIO ali cepiva ADACEL je bil podoben, ko so bila vsa tri cepiva uporabljena sočasno, v primerjavi s sočasno uporabljenimi kombinacijami (cepivo ADACEL in cepivo Menactra ali cepivo ADACEL POLIO/cepivo ADACEL in cepivo Gardasil/cepivo Gardasil 9). Varnostni profil sočasno uporabljenih cepiva ADACEL POLIO in cepiva Gardasil/cepiva Gardasil 9 je bil podoben varnostnemu profilu cepiva Gardasil/cepiva Gardasil 9, injiciranega samega.

V kliničnih študijah so se reakcije na mestu injiciranja (bolečina, eritem, oteklina in modrice) ter glavobol, splošno slabo počutje in mialgija pojavljale pogosteje, kadar so bila vsa tri cepiva uporabljena skupaj ali v parih, v primerjavi s primeri, ko so bila injicirana posamično. Na splošno so bile razlike v reakcijah na mestu injiciranja < 10 %, medtem ko so razlike pri glavobolu, splošnem slabem počutju in mialgiji znašale od < 10 % do < 28 %. Razlika v pogostnosti zvišane telesne temperature v kliničnih študijah je bila < 2 %.

Večina poročenih neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost po naslednjih skupinah:

|                    |                                              |
|--------------------|----------------------------------------------|
| Zelo pogosti       | (≥ 1/10)                                     |
| Pogosti            | (≥ 1/100 do < 1/10)                          |
| Občasni            | (≥ 1/1000 do < 1/100)                        |
| Redki              | (≥ 1/10 000 do < 1/1000)                     |
| Zelo redki         | (< 1/10 000), vključno s posameznimi primeri |
| Neznana pogostnost | ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov |

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke zabeležene v kliničnih preskušanjih in vključuje tudi dodatne neželene učinke, ki izvirajo iz spontanega poročanja po vsem svetu v obdobju trženja cepiva ADACEL POLIO. Neželeni učinki pri otrocih so bili zbrani iz kliničnih preskušanj, izvedenih pri otrocih, starih od 3 do 5 let in od 5 do 6 let. Navedena je najvišja pogostnost iz ene od obeh študij. Ker se neželeni učinki v obdobju trženja poročajo prostovoljno iz populacije neznane velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali ugotoviti vzročne povezave z izpostavljenostjo cepivu. Zato je tem neželenim učinkom dodeljena kategorija pogostnosti "Neznana pogostnost".

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in izkušnje v obdobju trženja po vsem svetu**

| Organski sistem                                       | Pogostnost   | Otroci od 3 do 6 let                                                                                                                                                          | Mladostniki in odrasli               |
|-------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | neznana      | limfadenopatija*                                                                                                                                                              |                                      |
| Bolezni imunskega sistema                             | neznana      | anafilaktične reakcije kot je urtikarija, edem obraza in dispneja*                                                                                                            |                                      |
| Bolezni živčevja                                      | zelo pogosti |                                                                                                                                                                               | glavobol                             |
|                                                       | pogosti      | glavobol                                                                                                                                                                      |                                      |
|                                                       | neznana      | konvulzije, vazovagalna sinkopa, Guillain-Barréjev sindrom, pareza obraza, mielitis, nevritis brahialnega živca, prehodna parestezija/hipestezija cepljene okončine, omotica* |                                      |
| Bolezni prebavil                                      | zelo pogosti | driska                                                                                                                                                                        | navzea                               |
|                                                       | pogosti      | bruhanje, navzea                                                                                                                                                              | driska, bruhanje                     |
|                                                       | neznana      | bolečina v trebuhu                                                                                                                                                            |                                      |
| Bolezni kože in podkožja                              | pogosti      | izpuščaj                                                                                                                                                                      |                                      |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | zelo pogosti |                                                                                                                                                                               | artralgija/otekanje sklepa, mialgija |
|                                                       | pogosti      | artralgija/otekanje sklepa                                                                                                                                                    |                                      |
|                                                       | neznana      | bolečina v cepljeni okončini*                                                                                                                                                 |                                      |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | zelo pogosti | utrujenost/astenija, zvišana telesna temperatura†                                                                                                                             | utrujenost/astenija, mrzlica         |
|                                                       |              | bolečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja                                                                                     |                                      |
|                                                       | pogosti      | razdražljivost, dermatitis na mestu injiciranja, modrica na mestu injiciranja, srbež na mestu injiciranja                                                                     | zvišana telesna temperatura†         |
|                                                       | neznana      | splošno slabo počutje§, bledica*, močno otekanje okončine‡, induracija na mestu injiciranja*                                                                                  |                                      |

\* Neželeni učinki v obdobju trženja

† Zvišana telesna temperatura je bila pri otrocih opredeljena kot temperatura  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , pri mladostnikih in odraslih pa kot temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .

‡ Glejte poglavje c)

§ je bil v študijah s cepivom ADACEL (Tdap-komponenta cepiva ADACEL POLIO; vsebuje enake količine antigenov proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju) pri mladostnikih in odraslih zabeležen zelo pogosto

### Opis izbranih neželenih učinkov

Po injiciranju cepiva ADACEL POLIO so poročali o obsežnem otekanju okončin, ki se lahko razširi od mesta injiciranja preko enega ali obeh sklepov in je pogosto povezano z eritemom, včasih pa tudi z mehurji. Večina teh reakcij se je pojavila v 48 urah po cepljenju in je spontano izginila v povprečju v 4 dneh brez posledic.

Zdi se, da je tveganje odvisno od števila predhodnih odmerkov cepiva d/DTaP, pri čemer je tveganje večje po 4. in 5. odmerku.

### Pediatrična populacija

Varnostni profil cepiva ADACEL POLIO, ki je predstavljen v preglednici 1, vključuje podatke iz dveh kliničnih študij pri 390 otrocih, starih od 3 do 6 let:

- V klinični študiji je bilo 240 otrok v starosti 3, 5 in 12 mesecev cepljenih s cepivom DTaP, v drugem letu življenja pa niso prejeli dodatnega odmerka. Ti otroci so v starosti od 5 do 6 let prejeli cepivo ADACEL POLIO.
- 150 otrok, ki so bili v starosti 2, 3 in 4 mesecev cepljeni s cepivom DTwP (brez dodatnega odmerka v drugem letu življenja), je v starosti od 3 do 5 let prejelo cepivo ADACEL POLIO.

V obeh študijah je bila pogostnost večine sistemskih neželenih učinkov v 7 do 10 dneh po cepljenju manjša od 10 %. Le zvišana telesna temperatura ( $\geq 37,5$  °C) in utrujenost sta bili poročani pri več kot 10 % preiskovancev, starih od 3 do 6 let. Poleg tega je bila razdražljivost poročana pri več kot 10 % preiskovancev, starih od 3 do 5 let. (Glejte preglednico 1).

Pri  $< 1$  % otrok, starih od 5 do 6 let, je bilo poročano prehodno hudo otekanje zgornjega dela roke, v katero je bilo injicirano cepivo.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv. Mešano cepivo proti davici, oslovskemu kašlju, otroški paralizi in tetanusu, oznaka ATC: J07CA02

### Klinična preskušanja

Imunski odzivi, ki so jih opazili en mesec po cepljenju s cepivom ADACEL POLIO pri otrocih, starih od 3 do 6 let, mladostnikih in odraslih, so prikazani v spodnji preglednici.

**Preglednica 2: Imunski odzivi 4 tedne po cepljenju s cepivom ADACEL POLIO**

| Protitelo                                                                                                                                                                      | Kriterij         | Otroci,<br>stari 3-5 let <sup>1</sup><br>(n = 148) | Otroci,<br>stari 5-6 let <sup>2</sup><br>(n = 240) | Odrasli in<br>mladostniki <sup>3</sup><br>(n = 994) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>davica</b> (SN, i.e./ml)                                                                                                                                                    | ≥ 0,1            | 100 %                                              | 99,4 %                                             | 92,8 %                                              |
| <b>tetanus</b> (ELISA, i.e./ml ali EU/ml) <sup>4</sup>                                                                                                                         | ≥ 0,1            | 100 %                                              | 99,5 %                                             | 100 %                                               |
| <b>oslovski kašelj</b> (ELISA, EU/ml)<br><b>toksoid povzročitelja oslovskega kašlja</b><br><b>filamentozni hemaglutinin</b><br><b>pertaktin</b><br><b>fimbrije tipa 2 in 3</b> | ≥ 5 <sup>5</sup> | 99,3 %<br>99,3 %<br>100 %<br>100 %                 | 91,2 %<br>99,1 %<br>100 %<br>99,5 %                | 99,7 %<br>99,9 %<br>99,6 %<br>99,8 %                |
| <b>IPV</b> (SN, titer)<br><b>tip 1</b><br><b>tip 2</b><br><b>tip 3</b>                                                                                                         | ≥ 1:8            | 100 %<br>100 %<br>100 %                            | 100 %<br>100 %<br>100 %                            | 99,9 %<br>100 %<br>100 %                            |

ELISA: encimski imunski test; EU: enote ELISA; IPV: inaktivirano cepivo proti otroški paralizi ; i.e.: internacionalne enote; n: število udeležencev, ki so prejeli cepivo ADACEL POLIO; SN: seroneutralizacija.

<sup>1</sup> Študiji U01-Td5I-303 in U02-Td5I-402 so izvedli v Združenem kraljestvu pri otrocih, ki so bili predhodno cepljeni z DTwP in OPV v starosti 2, 3 in 4 mesecev. Študija U01-Td5I-303 je vključevala otroke, stare 3,5-5 let. Študija U02-Td5I-402 je vključevala otroke, stare 3-3,5 let.

<sup>2</sup> Študijo Sweden 5.5 so izvedli na Švedskem pri otrocih, starih 5-6 let, ki so bili predhodno cepljeni z DTaP in IPV v starosti 3, 5, in 12 mesecev.

<sup>3</sup> Študiji TD9707 in TD9809 so izvedli v Kanadi. Študija TD9707 je vključevala mladostnike, stare 11-17 let in odrasle, stare 18-64 let. Študija TD9809 je vključevala mladostnike, stare 11-14 let.

<sup>4</sup> Enote za tetanus so se razlikovale glede na laboratorij, ki je opravil testiranje. Rezultati so bili v i.e./ml v študiji Sweden 5.5, v drugih študijah pa v EU/ml.

<sup>5</sup> Storsaeter J. et al.. Vaccine 1998;16:1907-16 so kot možne nadomestne kazalce za zaščito pred oslovskim kašljem navedli ravni protiteles ≥ 5 EU/ml.

Uporaba cepiva ADACEL POLIO pri otrocih, starih od 3 do 6 let, temelji na študijah, v katerih je bilo cepivo ADACEL POLIO dano kot četrti odmerek (prvo obnovitveno cepljenje) cepiv proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in otroški paralizi. Močni imunski odzivi so bili opaženi po enem odmerku cepiva ADACEL POLIO pri otrocih, ki so bili v zgodnjem otroštvu cepljeni bodisi s polno celičnim cepivom proti oslovskemu kašlju (DTwP) in OPV (študije v Združenem kraljestvu; starost 3–5 let) bodisi z acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju (DTaP) in IPV (študija Sweden; starost 5–6 let).

Varnost in imunogenost cepiva ADACEL POLIO pri odraslih in mladostnikih sta se izkazali za primerljivi z varnostjo in imunogenostjo, opazovanima pri enem samem ponovnem odmerku adsorbiranih cepiv Td ali Td Polio, ki vsebujejo podobno količino toksoidov tetanusa in davice ter inaktiviranih poliovirusov tipov 1, 2 in 3. Manjši odziv na davični toksoid pri odraslih je verjetno odražal vključitev nekaterih udeležencev z negotovo ali nepopolno zgodovino cepljenja.

Seroloških povezav glede zaščite proti oslovskemu kašlju niso dokazali. V primerjavi s podatki iz kliničnih preskušanj učinkovitosti cepljenja proti oslovskemu kašlju, Sweden I, izvedenih med leti 1992 in 1996, kjer je osnovno cepljenje s cepivom za dojenčke z acelularno komponento oslovskega kašlja DTaP

podjetja Sanofi Pasteur potrdilo 85 % stopnjo zaščite proti oslovskemu kašlju, sklepamo, da je cepivo ADACEL POLIO v kliničnih preskušanjih vzbudilo zaščitni imunski odgovor pri otrocih, mladostnikih in odraslih.

### Prisotnost protiteles

Ključne študije, izvedene s cepivom ADACEL, podaja podatke o serološkem spremljanju po 3, 5 in 10 letih pri posameznikih, predhodno cepljenih z enim obnovitvenim odmerkom cepiva ADACEL. Povzetek o prisotnosti serološke zaščite pred davico in tetanusom in seropozitivnost za oslovski kašelj je prikazan v preglednici 3.

### **Preglednica 3: Prisotnost serološke zaščite/deležev seropozitivnosti (%) pri otrocih, mladostnikih in odraslih 3, 5 in 10 let po odmerku cepiva ADACEL (Tdap komponenta cepiva ADACEL POLIO) (PPI populacija<sup>1</sup>)**

|                                         |                                   | Otroci<br>(4-6 let) <sup>2</sup>    | Mladostniki<br>(11-17 let) <sup>3</sup> |                |           |         | Odrasli<br>(18-64 let) <sup>3</sup> |                |  |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|-----------|---------|-------------------------------------|----------------|--|
| Čas od odmerka cepiva<br>ADACEL         |                                   | 5 let                               | 3 leta                                  | 5 let          | 10 let    | 3 leta  | 5 let                               | 10 let         |  |
| Udeleženci                              |                                   | N =<br>128-150                      | N = 300                                 | N =<br>204-206 | N = 28-39 | N = 292 | N =<br>237-238                      | N =<br>120-136 |  |
| Protitelo                               |                                   | % serološke zaščite/seropozitivnost |                                         |                |           |         |                                     |                |  |
| Davica<br>(SN, i.e./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<br>(ELISA,<br>i.e./ml)          | ≥ 0,1                             | 97,3                                | 100                                     | 100            | 100       | 99,0    | 97,1                                | 100            |  |
| Oslovski<br>kašelj<br>(ELISA,<br>EU/ml) | Sero-<br>pozitivnost <sup>4</sup> |                                     |                                         |                |           |         |                                     |                |  |
| 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: encimski imunski test; EU: enote ELISA; i.e.: internacionalne enote; N: število udeležencev, za katere so na voljo podatki;

PPI: imunogenost po protokolu; SN: seronevtralizacija.

<sup>1</sup> Primerni bolniki, za katere so bili na voljo podatki o imunogenosti za vsaj eno protitelo ob določenem času.

<sup>2</sup> Študijo Td508 so izvedli v Kanadi pri otrocih, starih 4-6 let.

<sup>3</sup> Študijo Td506 so izvedli v ZDA pri mladostnikih, starih 11-17 let, in pri odraslih, starih 18-64 let.

<sup>4</sup> Odstotek udeležencev s protitelesi ≥ 5 EU/ml za PT, ≥ 3 za FHA in PRN, ter ≥ 17 EU/ml za FIM v primeru 3-letnega spremljanja; ≥ 4 EU/ml za PT, PRN in FIM, ter ≥ 3 EU/ml za FHA v primeru 5-letnega in 10-letnega spremljanja.

V študijah nadaljnjega spremljanja, izvedenih s cepivom ADACEL POLIO, so bili pridobljeni serološki podatki po 1, 3, 5 in 10 letih pri osebah, ki so bile predhodno cepljene z enim obnovitvenim odmerkom cepiva ADACEL POLIO. Ohranjanje serološke zaščite proti davici in tetanusu, seropozitivnost proti oslovskemu kašlju ter ravni protiteles serološke zaščite (redčenje ≥ 1:8) za vsak poliovirus (tipi 1, 2 in 3) so povzeti v preglednici 4.

**Preglednica 4: Perzistenca serološke zaščite/deležev seropozitivnosti (%) pri otrocih, mladostnikih in odraslih 1, 3, 5 in 10 let po odmerku cepiva ADACEL POLIO (ZNZ populacija<sup>1</sup>)**

|                                         |                             | Otroci<br>(3,5-5 let) <sup>2</sup>  |           |              | Mladostniki<br>(11-17 let) <sup>2</sup> |            |            |               | Odrasli<br>(18-64 let) <sup>2</sup> |                    |            |              |
|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-----------|--------------|-----------------------------------------|------------|------------|---------------|-------------------------------------|--------------------|------------|--------------|
| Čas od odmerka cepiva<br>ADACEL POLIO   |                             | 1 leto                              | 3 leta    | 5 let        | 1 leto                                  | 3 leta     | 5 let      | 10 let        | 1 leto                              | 3 leta             | 5 let      | 10 let       |
| Udeleženci                              |                             | N =<br>36-37                        | N =<br>36 | N =<br>38-48 | N =<br>64                               | N =<br>117 | N =<br>108 | N =<br>97-107 | N =<br>32                           | N =<br>135-<br>136 | N =<br>127 | N =<br>67-79 |
| Protitelo                               |                             | % serološke zaščite/seropozitivnost |           |              |                                         |            |            |               |                                     |                    |            |              |
| Davica<br>(SN,<br>i.e./ml)              | ≥ 0,1                       | 89,2                                | 72,2      | 75,0         | 71,9                                    | 85,2       | 77,1       | 68,5          | 62,5                                | 55,6               | 35,2       | 32,9         |
|                                         | ≥ 0,01                      | 100                                 | 100       | 100          | 100                                     | 99,1       | 96,2       | 99,1          | 90,6                                | 91,9               | 79,2       | 84,8         |
| Tetanus<br>(ELISA,<br>i.e./ml)          | ≥ 0,1                       | 100                                 | 100       | 100          | 100                                     | 100        | 100        | 97,2          | 100                                 | 97,8               | 98,4       | 93,7         |
| Oslovski<br>kašelj<br>(ELISA,<br>EU/ml) | sero-<br>pozitivnost<br>3,4 |                                     |           |              |                                         |            |            |               |                                     |                    |            |              |
| PT                                      |                             | 89,2                                | 61,1      | 55,3         | 98,4                                    | 96,6       | 99,1       | 87,6          | 100                                 | 97,1               | 97,6       | 91,0         |
| FHA                                     |                             | 100                                 | 94,4      | 100          | 100                                     | 99,1       | 99,1       | 98,1          | 100                                 | 100                | 100        | 100          |
| PRN                                     |                             | 97,3                                | 91,7      | 95,7         | 100                                     | 99,1       | 100        | 88,8          | 100                                 | 99,3               | 98,4       | 93,7         |
| FIM                                     |                             | 100                                 | 100       | 95,7         | 98,4                                    | 98,3       | 98,1       | 100           | 93,8                                | 94,1               | 93,7       | 98,7         |
| IPV<br>(SN, titer)                      | ≥ 1:8                       |                                     |           |              |                                         |            |            |               |                                     |                    |            |              |
| tip 1                                   |                             | 100                                 | 100       | 97,9         | 98,4                                    | 100        | 100        | NA            | 100                                 | 100                | 100        | NA           |
| tip 2                                   |                             | 100                                 | 100       | 100          | 100                                     | 100        | 100        | NA            | 100                                 | 100                | 100        | NA           |
| tip 3                                   |                             | 100                                 | 97,2      | 95,7         | 98,4                                    | 100        | 98,2       | NA            | 100                                 | 100                | 100        | NA           |

ELISA: encimski imunski test; EU: enote ELISA; IPV: inaktivirano cepivo proti otroški paralizi; ZNZ: z-namenom zdravljenja; i.e.: internacionalne enote; N: število udeležencev, za katere so na voljo podatki; NA: ni bilo preučeno; SN: seronevtralizacija.

<sup>1</sup> ZNZ populacija: Študija U01-Td5I-303-LT: Primerni udeleženci, za katere so bili na voljo podatki o imunogenosti za vsaj eno protitelo v določeni časovni točki in v 5. letu. Študija TD9707-LT: Primerni udeleženci, za katere so bili na voljo podatki o imunogenosti za vsaj eno protitelo v določeni časovni točki.

<sup>2</sup> Študijo U01-Td5I-303-LT so izvedli v Združenem kraljestvu pri otrocih, starih 3,5-5 let; Študijo TD9707-LT so izvedli v Kanadi pri mladostnikih, starih 11-17 let in odraslih, starih 18-64 let.

<sup>3</sup> Za študijo U01-Td5I-303-LT: odstotek udeležencev s protitelesi ≥ 5 EU/ml za PT, ≥ 3 za FHA in ≥ 4 za PRN ter za FIM v primeru 1-letnega spremljanja; ≥ 4 EU/ml za PT, FIM in PRN, ter ≥ 3 EU/ml za FHA v primeru 3-letnega in 5-letnega spremljanja.

<sup>4</sup> Za študijo TD9707-LT: odstotek udeležencev s protitelesi ≥ 5 EU/ml za PT, ≥ 3 EU/ml za FHA in PRN, ter ≥ 17 EU/ml za FIM za vse časovne točke, razen 10 let; ≥ 4 EU/ml za PT, FIM in PRN ter ≥ 3 EU/ml za FHA v primeru 10-letnega spremljanja.

### Imunogenost po ponovnem cepljenju

Opravljen je bil pregled imunogenosti cepiva ADACEL po ponovnem cepljenju 10 let po predhodnem odmerku cepiva ADACEL ali cepiva ADACEL POLIO. En mesec po cepljenju je  $\geq 98,5$  % sodelujočih v študiji doseglo raven protiteles serološke zaščite ( $\geq 0,1$  i.e./ml) za davico in tetanus in  $\geq 84$  % jih je doseglo odgovor na poživitveni odmerek na antigene oslovskega kašlja. (Odgovor na poživitveni odmerek na oslovski kašelj je bil opredeljen kot koncentracija protiteles po cepljenju, ki je bila  $\geq 4$ -kratnik LLOQ (Lower Limit Of Quantification – spodnja meja kvantifikacije), če je bila raven pred cepljenjem  $< \text{LLOQ}$ ;  $\geq 4$ -kratnik ravni pred cepljenjem, če je bila  $\geq \text{LLOQ}$ , toda  $< 4$ -kratnik LLOQ; ali  $\geq 2$ -kratnik ravni pred cepljenjem, če je bila 4-kratnik LLOQ).

Na podlagi serološkega spremljanja in podatkov o ponovnem cepljenju je cepivo ADACEL POLIO mogoče uporabiti namesto cepiva dT ali cepiva dT-IPV za obnovitev imunosti proti oslovskemu kašlju, poleg davice, tetanusa in otroške paralize.

### Imunogenost pri osebah, ki predhodno niso bile cepljene

Po uporabi enega odmerka cepiva ADACEL POLIO pri 330 odraslih, starih  $\geq 40$  let, ki v zadnjih 20 letih niso prejeli nobenega cepiva s sestavino proti davici in tetanusu:

- je bilo  $\geq 95,8$  % odraslih seropozitivnih ( $\geq 5$  i.e./ml) za protitelesa proti vsem antigenom oslovskega kašlja, ki jih vsebuje cepivo,
- je bilo 82,4 % oseb serološko zaščiteneh proti davici z mejno vrednostjo protiteles  $\geq 0,1$  i.e./ml in 92,7 % z mejno vrednostjo protiteles  $\geq 0,01$  i.e./ml,
- je bilo 98,5 % oseb serološko zaščiteneh proti tetanusu z mejno vrednostjo protiteles  $\geq 0,1$  i.e./ml in 99,7 % z mejno vrednostjo protiteles  $\geq 0,01$  i.e./ml,
- in  $\geq 98,8$  % oseb je bilo serološko zaščiteneh proti otroški paralizi (tipa 1, 2 in 3) pri stopnji redčitve  $\geq 1:8$ .

Po uporabi dveh dodatnih odmerkov cepiva proti davici, tetanusu in otroški paralizi pri 316 preiskovancih je bil delež serološke zaščite en mesec in šest mesecev po prvem odmerku proti davici 94,6 % oz. 100 % ( $\geq 0,1$  in  $\geq 0,01$  i.e./ml), proti tetanusu 100 % ( $\geq 0,1$  i.e./ml) in proti otroški paralizi (tipa 1, 2 in 3) 100 % (redčitev  $\geq 1:8$ ) (glejte preglednico 4).

**Preglednica 5: Serološki imunski status (delež serološke zaščite/serološkega odziva ter GMC/GMT) pred cepljenjem in po vsakem odmerku v okviru 3-odmernega cepljenja, ki vključuje cepivo ADACEL POLIO® (1. odmerek), ki mu sledita 2 odmerka cepiva REVAXIS® 1 mesec in 6 mesecev kasneje (2. in 3. odmerek), pri osebah, cepljenih v skladu s protokolom (FAS)**

| Antigen                           | Kriterij | Pred cepljenjem | Po 1. odmerku s cepivom ADACEL POLIO® | Po 2. odmerku s cepivom REVAXIS® | Po 3. odmerku s cepivom REVAXIS® |
|-----------------------------------|----------|-----------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                   |          | N = 330         | N = 330                               | N = 325                          | N = 316                          |
| Davica (SN, i.e./ml)              | GMC      | 0,059           | 0,813                                 | 1,373                            | 1,489                            |
|                                   | 95-% IZ  | [0,046; 0,077]  | [0,624; 1,059]                        | [1,100; 1,715]                   | [1,262; 1,757]                   |
|                                   | ≥ 0,1    | 44,5 %          | 82,4 %                                | 90,5 %                           | 94,6 %                           |
| Tetanus (ELISA, i.e./ml)          | 95-% IZ  | [39,1; 50,1]    | [77,9; 86,4]                          | [86,7; 93,4]                     | [91,5; 96,8]                     |
|                                   | ≥ 0,01   | 72,4 %          | 92,7 %                                | 96,0 %                           | 100 %                            |
|                                   | 95-% IZ  | [67,3; 77,2]    | [89,4; 95,3]                          | [93,3; 97,9]                     | [98,8; 100]                      |
| Otroška paraliza (SN, 1/redčenje) | GMC      | 0,48            | 6,82                                  | 7,60                             | 5,46                             |
|                                   | 95-% IZ  | [0,39;0,60]     | [5,92;7,87]                           | [6,77;8,52]                      | [5,01;5,96]                      |
|                                   | ≥ 0,1    | 81,2 %          | 98,5 %                                | 100 %                            | 100 %                            |
| tip 1                             | 95-% IZ  | [76,6; 85,3]    | [96,5; 99,5]                          | [98,9; 100]                      | [98,8; 100]                      |
|                                   | ≥ 0,01   | 92,4 %          | 99,7 %                                | 100 %                            | 100 %                            |
|                                   | 95-% IZ  | [89,0; 95,0]    | [98,3; 100]                           | [98,9; 100]                      | [98,8; 100]                      |
| tip 2                             | GMC      | 162,6           | 2869,0                                | 2320,2                           | 1601,9                           |
|                                   | 95-% IZ  | [133,6; 198,0]  | [2432,9; 3383,4]                      | [2010,9; 2677,0]                 | [1425,4; 1800,3]                 |
|                                   | ≥ 8      | 93,3 %          | 99,4 %                                | 100 %                            | 100 %                            |
| tip 3                             | 95-% IZ  | [90,1; 95,8]    | [97,8; 99,9]                          | [98,9; 100]                      | [98,8; 100]                      |
|                                   | GMC      | 164,5           | 3829,7                                | 3256,0                           | 2107,2                           |
|                                   | 95-% IZ  | [137,6;196,8]   | [3258,5;4501,1]                       | [2818,2;3761,7]                  | [1855,7;2392,8]                  |
| Oslovski kašelj (ELISA, EU/ml)    | ≥ 8      | 95,5 %          | 100 %                                 | 100 %                            | 100 %                            |
|                                   | 95-% IZ  | [92,6; 97,4]    | [98,9; 100]                           | [98,9; 100]                      | [98,8; 100]                      |
|                                   | GMC      | 69,0            | 5011,4                                | 3615,6                           | 2125,8                           |
| PT                                | 95-% IZ  | [56,9; 83,6]    | [4177,4; 6012,0]                      | [3100,5; 4216,4]                 | [1875,5; 2409,6]                 |
|                                   | ≥ 8      | 89,1 %          | 98,8 %                                | 99,7 %                           | 100 %                            |
|                                   | 95-% IZ  | [85,2; 92,2]    | [96,9; 99,7]                          | [98,3; 100]                      | [98,8; 100]                      |
| FHA                               | GMC      | 7,7             | 41,3                                  |                                  |                                  |
|                                   | 95-% IZ  | [6,8; 8,7]      | [36,7; 46,5]                          |                                  |                                  |
|                                   | ≥ 5      | -               | 96,3 %                                | -                                | -                                |
| PRN                               | 95-% IZ  |                 | [93,6; 98,1]                          |                                  |                                  |
|                                   | GMC      | 28,5            | 186,7                                 |                                  |                                  |
|                                   | 95-% IZ  | [25,5; 31,8]    | [169,6; 205,6]                        |                                  |                                  |
| FIM                               | ≥ 5      | -               | 100 %                                 | -                                | -                                |
|                                   | 95-% IZ  |                 | [98,9; 100]                           |                                  |                                  |
|                                   | GMC      | 7,7             | 328,6                                 |                                  |                                  |
| FAS                               | 95-% IZ  | [6,7; 8,9]      | [273,0; 395,6]                        |                                  |                                  |
|                                   | ≥ 5      | -               | 99,4 %                                | -                                | -                                |
|                                   | 95-% IZ  |                 | [97,8; 99,9]                          |                                  |                                  |
| FAS                               | GMC      | 6,1             | 149,6                                 |                                  |                                  |
|                                   | 95-% IZ  | [5,2; 7,1]      | [123,6; 181,0]                        |                                  |                                  |
|                                   | ≥ 5      | -               | 95,8 %                                | -                                | -                                |
|                                   | 95-% IZ  |                 | [93,0; 97,7]                          |                                  |                                  |

GMC: geometrična sredina koncentracij protiteles; GMT: geometrična sredina titrov protiteles; IZ: interval zaupanja; SN: seronevtralizacija; ELISA: encimski imunski test;

FAS: celotni analizni niz – vključuje vse udeležence, ki so prejeli odmerek cepiva iz študije in za katere je bila na voljo ocena imunogenosti po cepljenju.

### Imunogenost pri nosečnicah

Odzivi protiteles proti oslovskemu kašlju so pri nosečnicah na splošno podobni kot pri ženskah, ki niso noseče. Cepljenje v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti je optimalno za prenos protiteles na razvijajoči se plod.

### Imunogenost proti oslovskemu kašlju pri dojenčkih (mlajših od 3 mesecev), rojenih ženskam, cepljenim med nosečnostjo

Podatki iz 2 objavljenih randomiziranih nadzorovanih preskušanj kažejo večjo koncentracijo protiteles proti oslovskemu kašlju ob rojstvu in v starosti 2 mesecev (tj. pred začetkom njihovih primarnih cepljenj) pri dojenčkih žensk, ki so bile med nosečnostjo cepljene s cepivom ADACEL, kot pri dojenčkih žensk, ki med nosečnostjo niso bile cepljene proti oslovskemu kašlju.

V prvi študiji je v 30. do 32. tednu nosečnosti 33 nosečnic prejelo cepivo ADACEL, 15 pa placebo s fiziološko raztopino. Geometrijska sredina koncentracij (GMC = geometric mean concentrations) v EU/ml za protitelesa proti oslovskemu kašlju proti antigenom PT, FHA, PRN in FIM so bile (v tem zaporedju) pri dojenčkih cepljenih žensk ob rojstvu 68,8; 234,2; 226,8 in 1867,0 ter 20,6; 99,1; 75,7 in 510,4 v starosti 2 mesecev. Pri dojenčkih v kontrolni skupini so bile ustrezne GMC 14,0; 25,1; 14,4 in 48,5 ob rojstvu in 5,3; 6,6; 5,2 in 12,0 v starosti 2 mesecev. Razmerja GMC (cepivo ADACEL/kontrolna skupina) so bila 4,9; 9,3; 15,8 in 38,5 ob rojstvu ter 3,9; 15,0; 14,6 in 42,5 v starosti 2 mesecev.

V drugi študiji je 134 nosečnic prejelo cepivo ADACEL, 138 pa kontrolno cepivo proti tetanusu in davici, ko je bila povprečna gestacijska starost 34,5 tedna. GMC (EU/ml) za protitelesa proti oslovskemu kašlju proti antigenom PT, FHA, PRN in FIM so bile (v tem zaporedju) pri dojenčkih cepljenih žensk ob rojstvu 54,2; 184,2; 294,1 in 939,6 ter 14,1; 51,0; 76,8 in 220,0 v starosti 2 mesecev. Pri dojenčkih v kontrolni skupini so bile ustrezne GMC 9,5; 21,4; 11,2 in 31,5 ob rojstvu in 3,6; 6,1; 4,4 in 9,0 v starosti 2 mesecev. Razmerja GMC (cepivo ADACEL/kontrolna skupina) so bila 5,7; 8,6; 26,3 in 29,8 ob rojstvu ter 3,9; 8,4; 17,5 in 24,4 v starosti 2 mesecev.

Te višje koncentracije protiteles bi morale dojenčku zagotoviti pasivno imunost proti oslovskemu kašlju v prvih 2 do 3 mesecih življenja, kot so pokazale opazovalne študije učinkovitosti.

### Imunogenost pri dojenčkih in malčkih žensk, cepljenih med nosečnostjo

Imunogenost rutinskega cepljenja dojenčkov so pri dojenčkih žensk, ki so bile med nosečnostjo cepljene s cepivom ADACEL POLIO ali cepivom ADACEL, ocenili v več objavljenih študijah. Podatki o odzivu dojenčkov na antigene oslovskega kašlja in antigene, nepovezane z oslovskim kašljem, so ocenili v prvem letu življenja.

Materina protitelesa, nastala po cepljenju s cepivom ADACEL POLIO ali cepivom ADACEL med nosečnostjo, so lahko povezana z zmanjšanjem imunskega odziva dojenčka na aktivno cepljenje proti oslovskemu kašlju. Na podlagi trenutnih epidemioloških študij ta oslabitev morda ni klinično pomembna.

Podatki več študij niso pokazali klinično pomembnega zmanjšanja imunskega odziva dojenčkov in malčkov na antigene davice, tetanusa, *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktiviranega poliovirusa ali pnevmokokov zaradi cepljenja matere s cepivom ADACEL POLIO ali ADACEL med nosečnostjo.

### Učinkovitost proti oslovskemu kašlju pri dojenčkih, rojenih ženskam, cepljenim med nosečnostjo

Učinkovitost cepiva v prvih 2 do 3 mesecih življenja pri dojenčkih, rojenih ženskam, cepljenim proti oslovskemu kašlju v tretjem trimesečju nosečnosti, so ocenili v 3 opazovalnih študijah. Skupna učinkovitost je > 90 %.

**Preglednica 6: Učinkovitost cepiva (UC) proti oslovskemu kašlju pri dojenčkih, rojenih materam, cepljenim med nosečnostjo s cepivoma ADACEL POLIO ali ADACEL, v 3 retrospektivnih študijah.**

| Lokacija                | Cepivo          | UC (95-% IZ)        | Način ocene UC                  | Obdobje spremljanja dojenčkov |
|-------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| <b>Velika Britanija</b> | ADACEL<br>POLIO | 93 % (81, 97)       | Neusklajeni primeri in kontrole | 2 meseca                      |
| <b>ZDA</b>              | ADACEL*         | 91,4 % (19,5, 99,1) | Kohortni regresijski model      | 2 meseca                      |
| <b>Velika Britanija</b> | ADACEL<br>POLIO | 93 % (89, 95)       | Presejanje (primeri-kritje)     | 3 mesece                      |

\* Približno 99 % žensk je bilo cepljenih s cepivom ADACEL.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vrednotenje farmakokinetičnih lastnosti za cepiva ni zahtevano.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

# 6. FARMACEVTSKI PODATKI

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

fenoksietanol

etanol

polisorbat 80

voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

## 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti cepiva ADACEL POLIO ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## 6.3 Rok uporabnosti

4 leta

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzujte. Zavržite cepivo, če je zamrznilo.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Podatki o stabilnosti kažejo, da so komponente cepiva stabilne 72 ur pri temperaturah do 25° C. Po koncu tega obdobja je treba cepivo ADACEL POLIO uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot vodilo zdravstvenim delavcem samo v primeru začasnega temperaturnega odstopanja.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z batnim zamaškom (klorobutilni elastomer), brez nameščene igle, z zaščitnim pokrovčkom (iz sintetičnega izopren-bromobutilnega elastomera) – pakiranje po 1, 10 ali 20.

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z batnim zamaškom (klorobutilni elastomer), brez nameščene igle, z zaščitnim pokrovčkom (iz sintetičnega izopren-bromobutilnega elastomera) in 1 ali 2 ločenima iglama – pakiranje po 1 ali 10.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

### Navodilo za uporabo

Pred uporabo je treba parenteralna zdravila vizualno pregledati glede prisotnosti tujih delcev in/ali spremembe barve. Če opazite katerega od teh pojavov, zdravila ne smete uporabiti.

Običajen izgled cepiva je homogena motno bela suspenzija, ki lahko med shranjevanjem sedimentira. Pred cepljenjem napolnjeno injekcijsko brizgo dobro pretresite, da dobite homogeno suspenzijo.

Pri brizgah brez igle je treba iglo trdno potisniti na konec napolnjene injekcijske brizge in jo zavrteti za 90 stopinj.

### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Igel ne smete ponovno pokriti s pokrovčkom.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/20/02707/001-007

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 5. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

4. 6. 2026