

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ADACEL suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju - acelularno (adsorbirano, z zmanjšano vsebnostjo antigenov)

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

davični toksoid	ne manj kot 2 i.e.* (2 Lf)
tetanusni toksoid	ne manj kot 20 i.e.* (5 Lf)
antigeni <i>B. pertussis</i> :	
toksoid <i>B. pertussis</i>	2,5 mikrogramov
filamentozni hemaglutinin	5 mikrogramov
pertaktin	3 mikrogramov
fimbrije tipa 2 in 3	5 mikrogramov
adsorbirano na aluminijev fosfat	1,5 mg (0,33 mg Al <sup>3+</sup> )

\*Kot spodnja meja zaupanja ( $p = 0,95$ ) izmerjene aktivnosti po ustrezni metodi v evropski farmakopeji.

Cepivo lahko vsebuje sledove formaldehida in glutaraldehida, ki se uporabljata 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 je motna bela suspenzija.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo ADACEL (Tdap) je indicirano za:

Cepljenje proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju oseb, starejših od 4 let, kot pozitivno cepivo po zaključku primarne sheme cepljenja.

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

Cepivo ADACEL je potrebno uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

## Odmerjanje

Ena injekcija z 1 odmerkom (0,5 ml) se priporoča za vse starostne skupine, ki jih je dovoljeno cepiti.

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 kot del zaporedja cepljenja za zagotovitev zaščite pred oslovskim kašljem, 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 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 se lahko uporablja za zaščito proti tetanusu pri oskrbi rane z ali brez sočasnega dajanja tetanusnega imunoglobulina skladno z uradnimi priporočili. Za zagotovitev pasivne zaščite dojenčkov proti oslovskemu kašlju lahko nosečnice cepivo ADACEL dobijo v drugem ali tretjem trimesečju (glejte poglavja 4.1, 4.6 in 5.1).

## Način uporabe

Injekcijo z 1 odmerkom (0,5 ml) cepiva ADACEL je treba vbrizgati v mišico. Priporočeno mesto za injiciranje je deltoidna mišica.

Cepiva ADACEL ne smemo injicirati v predel gluteusa, intradermalno ali subkutano (v izrednih primerih lahko injiciramo 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 ne smemo injicirati osebam z znano preobčutljivostjo

- na cepiva proti davici, tetanusu ali oslovskemu kašlju
- na katero koli pomožno snov v cepivu (glejte poglavje 6.1)
- na kateri koli ostanek pomožnih snovi, ki je nastal med izdelavo cepiva (formaldehid in glutaraldehid), ki je lahko prisoten v sledovih.

Cepiva ADACEL 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 cepljenje potrebno odložiti v primeru hudega akutnega obolenja s povišano telesno temperaturo. Prisotnost manjše okužbe ni kontraindikacija.

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

Cepiva ADACEL se ne sme uporabljati za primarno cepljenje.

Glede intervala med poživitvenim odmerkom cepiva ADACEL in predhodnimi poživitvenimi odmerki cepiv proti davici in/ali tetanusu, je potrebno upoštevati uradna priporočila. Podatki kliničnih študij so dokazali, da ni nobene pomembne razlike v stopnji neželenih učinkov pri cepljenju s poživitvenim cepivom s komponentami tetanusa, davice ali oslovskega kašlja po vsaj 4 tednih v primerjavi z vsaj 5 leti po predhodnem cepljenju s cepivom s komponentami tetanusa ali 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 hudo reakcijo v 48 urah po predhodnem injiciranju cepiva s podobnimi komponentami, je potrebno pretehtati smiselnost uporabe cepiva ADACEL.

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

Če so se po prejemu predhodnega cepiva, ki je vsebovalo tetanusni toksoid, znotraj 6 tednov pojavili znaki sindroma Guillain-Barré, je treba pred cepljenjem s katerikoli cepivom, ki vsebuje tetanusni toksoid, vključno s cepivom ADACEL, pretehtati koristi in možna tveganja.

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

Imunogenost cepiva je lahko zmanjšana pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo ali pri osebah, ki se zdravijo z imunosupresivnimi zdravili. 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 aplikaciji cepiva

Cepiva ne smemo injicirati intravaskularno ali intradermalno.

Pri intramuskularnem cepljenju oseb, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje ali imajo motnje strjevanja krvi, je treba injicirati cepivo ADACEL pazljivo, saj se lahko pojavijo krvavitve. V teh primerih se za aplikacijo cepiva ADACEL lahko razmisli o uporabi globoke subkutane injekcije, čeprav s tem povečamo tveganje za nastanek lokalnih reakcij.

Po uporabi cepiv za injiciranje, vključno s cepivom ADACEL, 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.

Mehke zaporkе na konici napolnjenih injekcijskih brizg (1,5 ml) vsebujejo naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije pri posameznikih, občutljivih na lateks.

### Druga opozorila

Kot pri vseh cepivih, tudi cepljenje s cepivom ADACEL ne zagotavlja 100 % zaščite pri vseh prejemnikih cepiva.

Pri vseh adsorbiranih cepivih se lahko pojavijo obstojni vozlički 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.

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

Glede na rezultate sočasnih kliničnih študij se cepivo ADACEL lahko uporabi hkrati s katerim koli od sledečih cepiv: inaktiviranim cepivom proti gripi, cepivom proti hepatitisu B, inaktiviranim ali peroralnim cepivom proti otroški paralizi in rekombinantnim cepivom proti humanemu papiloma virusu (glejte poglavje 4.8) v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri sočasni uporabi parenteralnih cepiv, je vsako cepivo treba injicirati v drugo okončino. Študij interakcij z drugimi cepivi, biološkimi zdravili ali ostalimi zdravili niso izvedli. Cepivo ADACEL 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 se lahko uporablja v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti v skladu z uradnimi priporočili (glejte poglavje 4.2).

Podatki o varnosti iz 4 randomiziranih kontroliranih 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 ali ADACEL POLIO (cepivo proti davici, tetanusu, oslovskega kašlja in poliu [Tdap-IPV]; vsebuje enako količino antigenov tetanusa, davice in oslovskega kašlja kot cepivo ADACEL), niso pokazali s cepivom povezanih neželenih učinkov na nosečnost ali na zdravje ploda/ novorojenčka. Tako kot z drugimi inaktiviranimi cepivi tudi s cepivom ADACEL ni pričakovati, da bi njegova uporaba v katerem koli trimesečju škodovala plodu.

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

Za informacije o imunskih odzivih na cepljenje med nosečnostjo in o uspešnosti za preprečevanje oslovskega kašlja pri dojenčkih glejte poglavje 5.1.

### Dojenje

Ni znano, ali se učinkovine, ki jih vsebuje cepivo ADACEL izločajo v materino mleko. Odkrili so, da se protitelesa proti antigenom, ki jih vsebuje cepivo, z mlekom prenašala na mladiče kunccev. Dve študiji vpliva na razvoj, opravljeni na kuncih, nista dokazali nobenih škodljivih učinkov protiteles matere, nastalih kot odgovor na cepivo, na nadaljnji razvoj mladičev.

Učinka na dojenčke mater, ki so prejele cepivo ADACEL, niso raziskali. Ker je cepivo ADACEL inaktivirano, kakršnokoli tveganje za dojenčka ni verjetno. Pred cepljenjem doječe matere je treba pretehtati koristi in možna tveganja.

#### Plodnost

Cepivo ADACEL 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. ADACEL nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek profila varnosti

V kliničnih preskušanjih je cepivo ADACEL prejelo 4.546 oseb. Vključeno je bilo 298 otrok (4 do 6 let), 1.313 mladostnikov (11 do 17 let) in 2.935 odraslih (18 do 64 let). Najbolj pogosto so poročali o naslednjih reakcijah na cepljenje: lokalne reakcije na mestu vboda (bolečina, rdečina in oteklina), ki so bile prisotne pri 21 % - 78 % cepljenih oseb, glavobol in utrujenost, ki je bila zabeležena pri 16% - 44% cepljenih oseb . Ti znaki in simptomi so bili blagi in so se pojavili v 48 urah po cepljenju. Vsi so izzveneli brez posledic.

Analiza varnosti cepiva je bila opravljena v kliničnem preskušanju na 1.042 zdravih mladostnikih moškega in ženskega spola, starosti od 10 do 17 let. Prejeli so štiri valentno cepivo proti humanemu papiloma virusu tipa 6/11/16/18 (Gardasil) sočasno z odmerkom cepiva ADACEL in odmerkom štirivalentnega meningokoknega konjugiranega cepiva seroloških skupin A, C, Y in W135. Profil varnosti je bil podoben pri skupinah, ki so prejele cepiva sočasno kot pri tistih, ki so cepiva prejele ločeno. Pri skupinah, ki so prejela cepiva sočasno, so opazili več oteklin na mestu vboda cepiva Gardasil, več modric in bolečin na mestu vboda cepiva ADACEL. Razlike med skupinami, ki so prejele cepiva sočasno proti tistim, ki so cepiva prejele ločeno, je manjše od 7% in večina cepljenih je označila neželene učinke kot blage do zmerne.

##### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost po naslednjih skupinah:

Zelo pogosti	( $\geq 1/10$ )
Pogosti	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Občasni	( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
Redki	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
Zelo redki	( $< 1/10.000$ )
Neznana	(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 po prihodu cepiva ADACEL na trg. O teh neželenih učinkih so poročali prostovoljno in v populaciji neznane velikosti, zato ni bilo vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti ali določiti vzročne povezave s cepivom in so zato definirali pogostnost kot »Neznana«.

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in izkušnje po prihodu zdravila na trg**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Otroci (4 do 6 let)</b>	<b>Mladostniki (11 do 17 let)</b>	<b>Odrasli (18 do 64 let)</b>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	neznana	preobčutljivostna (anafilaktična) reakcija, (angioedem, edem, izpuščaj, hipotenzija)*		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zelo pogosto	anoreksija (zmanjšanje apetita)		
<i>Bolezni živčevja</i>	zelo pogosto	glavobol		
	neznana	parestezija*, hipoastezija*, sindrom Guillain-Barre*, nadlaktni nevritis*, paraliza obraza*, konvulzije*, sinkopa*, mielitis*		
<i>Srčne bolezni</i>	neznana	miokarditis*		
<i>Bolezni prebavil</i>	zelo pogosto	driska	driska, navzea	driska
	pogosto	slabost, bruhanje	bruhanje	navzea, bruhanje
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pogosto	izpuščaj		
	neznana	pruritis*, urtikarija*		
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	zelo pogosto		splošna bolečina ali oslabelost mišic, artralgijska ali otekanje sklepov	splošna bolečina ali oslabelost mišic
	pogosto	splošna bolečina, ali oslabelost mišic, artralgijska ali otekanje sklepov		artralgijska ali otekanje sklepov
	neznana	miozitis*		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosto	utrujenost/astenija	utrujenost/astenija, splošno slabo počutje, mrzlica	utrujenost/astenija, splošno slabo počutje
		bolečine na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja		
	pogosto	povišana telesna temperatura, mrzlica, aksilarna adenopatija	povišana telesna temperatura, aksilarna adenopatija	povišana telesna temperatura, mrzlica, aksilarna adenopatija
	neznana	modrica* na mestu injiciranja, sterilni absces* na mestu injiciranja, nodul na mestu injiciranja*		

\* neželeni učinki zajeti po prihodu zdravila na trg

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Splošne težave in spremembe na mestu vboda:*

Večja reakcija (>50 mm) na mestu vboda, skupaj z obsežno oteklino okončine, ki izvira na mestu vboda in se širi naprej preko enega ali obeh sklepov in se pojavi po prejemu cepiva ADACEL pri mladostnikih in odraslih. Ti znaki se običajno pojavijo v 24 – 72 urah po cepljenju, in jih lahko spremlja eritem, toplota, občutljivost ali bolečina na mestu vboda, in izzvenijo spontano po 3 - 5 dneh.

#### Pediatrična populacija

Profil varnosti ADACEL, ki je predstavljen v preglednici 1, vključuje podatke iz kliničnega preskušanja pri 298 otrocih od 4 do 6 let starosti, ki so predhodno prejeli 4 odmerke osnovnega cepljenja s cepivom

DTaP-IPV kombiniranim s Hib pri približno 2, 4, 6 in 18 mesecih starosti. V tem kliničnem preskušanju sta bila zabeležena najpogostejša neželena učinka v obdobju 14 dni po cepljenju bolečina na mestu vboda (pri 39,6 % cepljenih) in utrujenost (pri 31,5 % cepljenih).

#### 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

Javna agencija 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

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatek ni potreben.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Cepivo proti oslovskemu kašlju s prečiščenimi antigeni in toksoidi

ATC koda: J07AJ52

#### Klinična preskušanja

Imunski odzivi, ki so jih opazili en mesec po prejemu cepiva ADACEL pri 265 otrocih, 527 mladostnikih in 743 odraslih, so prikazani v spodnji preglednici.

#### **Preglednica 2: Imunski odgovor pri otrocih, mladostnikih in odraslih en mesec po prejemu cepiva ADACEL**

<b>Protitelo</b>	<b>Kriterij</b>	<b>otroci (4 - 6 let)<sup>1</sup> (N=265) %</b>	<b>mladostniki (11 - 17 let)<sup>2</sup> (N=527) %</b>	<b>odrasli (18 - 64 let)<sup>2</sup> (N=743) %</b>
<b>davica</b> (SN, i.e./ml)	≥0,1	100	99,8	94,1
<b>tetanus</b> (ELISA, i.e./ml ali EU/ml)	≥0,1	100	100	100
<b>oslovski kašelj</b> (ELISA, EU/ml)	Odgovor na pozitivitveni odmerek <sup>3</sup>	91,9	92,0	84,4
PT		88,1	85,6	82,7
FHA		94,6	94,5	93,8
PRN		94,3	94,9	85,9
FIM				

DTaP: toksoid davice [pediatrični odmerek], tetanus in (brezcelično) oslovski kašelj, ELISA: encimski imunski test, EU: enote ELISA, i.e.: internacionalne enote, N: število udeležencev, za katere so na voljo podatki, SN: seroneutralizacija.

<sup>1</sup> Študijo Td508 so izvedli v Kanadi pri otrocih, starih od 4 do 6 let.

<sup>2</sup> Študijo Td506 so izvedli v ZDA pri mladostnikih, starih od 11 do 17 let, in pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

<sup>3</sup> Pri otrocih v študiji Td508, ki so bili predhodno cepljeni z DTap pri 2, 4, 6 in 18 mesecih starosti, je odgovor na poživitveni odmerek določen kot 4-kratno povečanje koncentracije protiteles proti antigenom povzročitelja oslovskega kašlja. Pri mladostnikih in odraslih v študiji Td506 je odgovor na poživitveni odmerek določen kot 2-kratno povečanje koncentracije protiteles proti antigenom povzročitelja oslovskega kašlja med udeleženci z visoko koncentracijo pred cepljenjem in kot 4-kratno povečanje med udeleženci z nizko koncentracijo pred cepljenjem.

Dokazano je bilo, da sta varnost in imunogenost cepiva ADACEL pri odraslih in mladostnikih primerljivi z enim odmerkom adsorbiranega cepiva proti davici in tetanusu za odrasle (Td), ki vsebuje enako količino toksoidov proti tetanusu in davici.

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 vzbudilo zaščitni imunski odgovor. Raven protiteles proti oslovskemu kašlju za vse antigene po prejemu poživitvenega odmerka cepiva ADACEL pri mladostnikih in odraslih je preseгла vrednost, dobljeno pri študiji učinkovitosti pri stiku v gospodinjstvih, ki je bila del kliničnega preskušanja učinkovitosti.

**Preglednica 3: Razmerje srednjih geometrijskih vrednosti koncentracij protiteles proti oslovskemu kašlju (Geometric mean concentration - GMC), opaženo en mesec po cepljenju s cepivom ADACEL pri mladostnikih in odraslih v primerjavi z razmerjem, opaženim pri otrocih en mesec po predhodnem cepljenju v starosti 2, 4 in 6 mesecev, v kliničnem preskušanju učinkovitosti DTap Sweden I (PPI populacija<sup>1</sup>)**

	<b>Mladostniki (11 – 17 let)<sup>2</sup></b>	<b>Odrasli (18 – 64 let)<sup>2</sup></b>
	<b>ADACEL/DTaP<sup>3</sup> razmerje GMC (95 % CIs)<sup>4</sup></b>	<b>ADACEL/DTaP<sup>3</sup> razmerje GMC (95 % CIs)<sup>4</sup></b>
<b>Udeleženci</b>	N = 524 - 526	N = 741
<b>Anti-PT</b>	3,6 (2,8; 4,5)	2,1 (1,6; 2,7)
<b>Anti-FHA</b>	5,4 (4,5; 6,5)	4,8 (3,9; 5,9)
<b>Anti-PRN</b>	3,2 (2,5; 4,1)	3,2 (2,3; 4,4)
<b>Anti-FIM</b>	5,3 (3,9; 7,1)	2,5 (1,8; 3,5)

DTaP: toksoid davice [pediatrični odmerek], tetanus in (brezcelično) oslovski kašel, GMC: geometrijska srednja koncentracija, N: število udeležencev, za katere so na voljo podatki, PPI: imunogenost po protokolu.

<sup>1</sup> Primerni bolniki, za katere so bili na voljo podatki o imunogenosti.

<sup>2</sup> Študijo Td506 so izvedli v ZDA pri mladostnikih v starosti od 11 do 17 let in odraslih v starosti od 18 do 64 let. GMCs protiteles, merjene v enotah ELISA, so bile izračunane ločeno za dojenčke, mladostnike in odrasle.

<sup>3</sup> N = 80, število otrok, ki so prejeli cepivo DTaP pri 2, 4 in 6 mesecih starosti z dostopnimi podatki po prejemu 3. odmerku (vzorci za serološke preiskave iz kliničnega preskušanja učinkovitosti Sweden I, testirani sočasno z vzorci iz kliničnega preskušanja Td506).

<sup>4</sup> GMCs po prejemu cepiva ADACEL niso bili nižji od GMCs po prejemu DTaP (spodnja meja 95 %-intervala zaupanja razmerja GMCs za ADACEL deljeno z DTaP >0,67).

### Perzistenca protiteles

Serološke spremljevalne študije so izvedli po 3, 5 in 10 letih pri posameznikih, predhodno cepljenih z enim obnovitvenim odmerkom cepiva ADACEL. Povzetek o perzistenci serološke zaščite pred davico in tetanusom in seropozitivnost za oslovski kašel je prikazan v preglednici 4.

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

		Otroci (4-6 let) <sup>2</sup>	Mladostniki (11-17 let) <sup>3</sup>		Odrasli (18-64 let) <sup>3</sup>			
Čas od odmerka cepiva ADACEL		5 let	3 leta	5 let	10 let	3 leta	5 let	10 let
Udeleženci		N = 128-150	N = 300	N = 204-206	N = 28-39	N = 292	N = 237- 238	N = 120-136
Protitelesa		% serološke zaščite/seropozitivnosti						
Davica (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 (ELISA, i.e./ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Oslovski kašel (ELISA, EU/ml)	Seropozit ivnost <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 od 4 do 6 let.

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

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

#### *Imunogenost pri osebah, ki predhodno niso bile cepljene ali pri katerih status cepljenja ni znan*

Po uporabi enega odmerka cepiva ADACEL POLIO (Tdap-IPV; vsebuje enake količine antigenov tetanusa, davice in oslovskega kašlja kot cepivo ADACEL) pri 330 odraslih v starosti  $\geq 40$  let, ki v zadnjih 20 letih niso prejeli nobenega cepiva s sestavino proti davici in tetanusu:

- je bilo  $\geq 95,8$  % oseb seropozitivnih ( $\geq 5$  EU/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  $\geq 1:8$ ).

#### *Imunogenost po ponovnem cepljenju*

Opravljena je bila ocena 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 seroprotektivno raven protiteles ( $\geq 0,1$  IE/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, če je bila raven pred cepljenjem  $< LLOQ$ ;  $\geq 4$ -kratnik ravni pred cepljenjem, če je bila  $\geq LLOQ$ , 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 mogoče uporabiti namesto cepiva dT za obnovev imunosti proti oslovskega kašlju (poleg davice in tetanusa).

#### *Imunogenost pri nosečnicah*

Odzivi protiteles proti oslovskega kašlju so pri nosečnicah na splošno podobni kot pri nenosečih ženskah. Cepljenje v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti je optimalno za prenos protiteles na razvijajoči se plod.

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

Podatki iz 2 objavljenih randomiziranih nadzorovanih preskušanj kažejo večjo koncentracijo protiteles proti oslovskega kašlju ob rojstvu in v starosti 2 mesecev (tj. pred začetkom 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 oslovskega 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) 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 uspešnosti.

#### 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 ali cepivom ADACEL POLIO, ocenili v več objavljenih študijah. Podatki o odzivu dojenčkov na antigene proti oslovskemu kašlju in antigene, nepovezane z oslovskim kašljem, so ocenili v prvem letu življenja.

Materina protitelesa, nastala po cepljenju s cepivom ADACEL ali cepivom ADACEL POLIO 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 ali ADACEL POLIO med nosečnostjo.

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

Uspešnost 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 5: Učinkovitost cepiva (UC) proti oslovskemu kašlju pri dojenčkih, rojenih materam, cepljenim med nosečnostjo s cepivoma ADACEL ali ADACEL POLIO, v 3 retrospektivnih študijah.**

Lokacija	Cepivo	UC (95 % IZ)	Način ocene UC	Obdobje spremljanja dojenčkov
Velika Britanija	ADACEL POLIO	93 % (81, 97)	Neuskklajeni primeri in kontrole	2 meseca
ZDA	ADACEL*	91,4 % (19,5, 99,1)	Kohortni regresijski model	2 meseca

<b>Velika Britanija</b>	ADACEL 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 osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja, razvoja zarodka/plodu, porod in postnatalnega razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

fenoksietanol  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok uporabnosti

4 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2° C - 8° C).

**Ne zamrzujte.** Zavržite cepivo, če je zamrznilo.

Napolnjeno injekcijsko brizgo 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 uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot vodilo zdravstvenim delavcem samo v primeru začasnega temperaturnega odstopanja.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Adacel v 1,5 ml napolnjeni injekcijski brizgi z mehko zaporko na konici

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batno zaporko (iz brombutilnega elastomera) in nastavkom Luer Lock z mehko zaporko na konici (iz gume)

Pakiranja z 1 ali 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami brez igel.

Pakiranja z 1 ali 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z 1 ali 2 ločenima iglama (nerjaveče jeklo).

Mehke zaporko na konici napolnjenih injekcijskih brizg vsebujejo naravno gumo (derivat lateksa).

## Zdravilo Adacel v 1 ml napolnjeni injekcijski brizgi s togo zaporko na konici

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batno zaporko (iz brombutilnega elastomera) in nastavkom Luer Lock s togo zaporko na konici (sintetični izopren bromobutila in polipropilena)

Pakiranja z 1 ali 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami brez igel.

Pakiranja z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 ali 2 ločenima iglama (nerjaveče jeklo).

Pakiranja z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z 1 ločeno iglo (nerjaveče jeklo).

Pakiranja z 1 ali 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varnostnim ščitnikom (polikarbonat).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

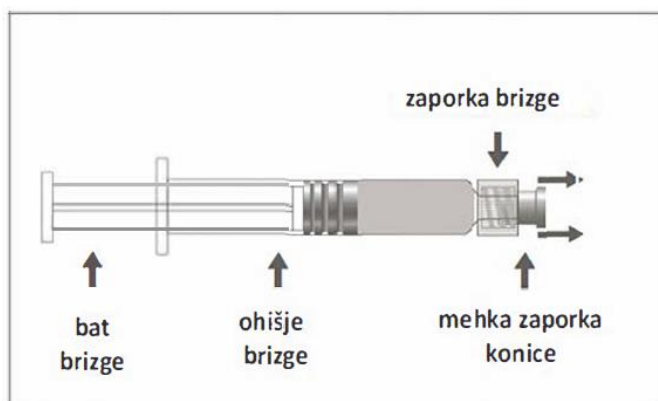
Običajen izgled cepiva je homogena motno bela suspenzija, ki lahko sedimentira in tvori grudaste ali kosmičaste agregate med shranjevanjem. Pred cepljenjem napolnjeno injekcijsko brizgo dobro pretresite, da dobite homogeno suspenzijo. Če so prisotni agregati, lahko cepivo ponovno pretresete, dokler ne dobite enakomerne suspenzije.

#### **Priprava na dajanje**

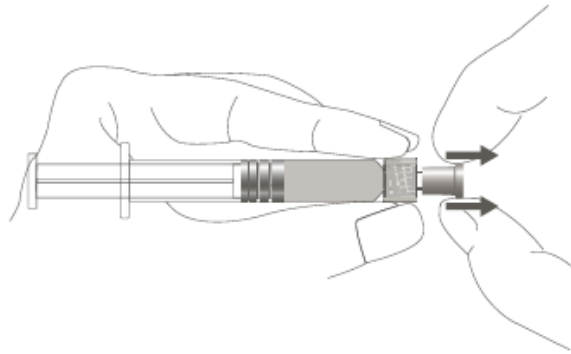
Napolnjena injekcijska brizga je lahko opremljena z nastavkom Luer Lock z mehko zaporko na konici (slika A) ali s togo zaporko na konici (slika B). Brizgo s suspenzijo za injiciranje je treba pred dajanjem vizualno pregledati. V primeru kakršnih koli tujih delcev, puščanja, prezgodnje aktivacije bata ali pokvarjenega tesnila konice, napolnjeno injekcijsko brizgo zavrzite. Brizga je namenjena le enkratni uporabi in se je ne sme ponovno uporabiti.

Navodilo za uporabo napolnjene injekcijske brizge Luer Lock:

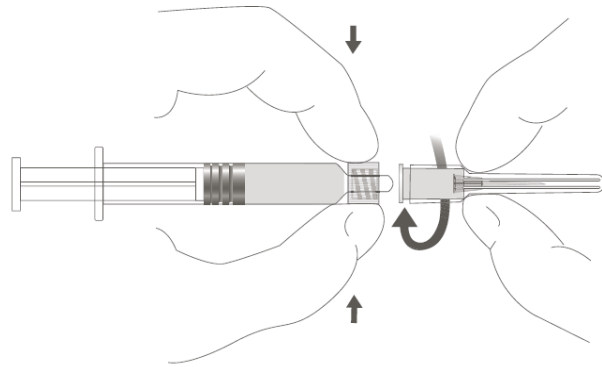
#### **Slika A: Brizga Luer Lock z mehko zaporko na konici**



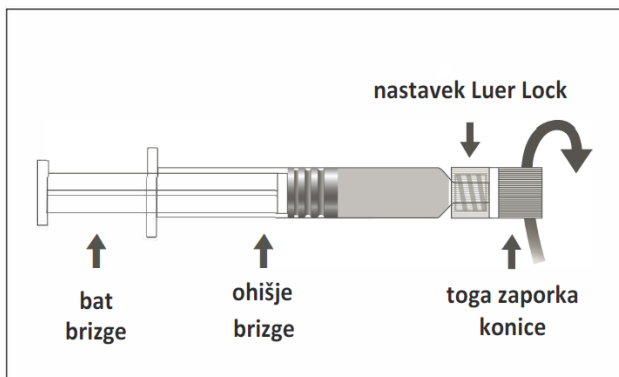
**1. korak:** Z eno roko držite zaporko brizge (izogibajte se držanju bata ali ohišja brizge) in potegnite zaporko s konice brizge.

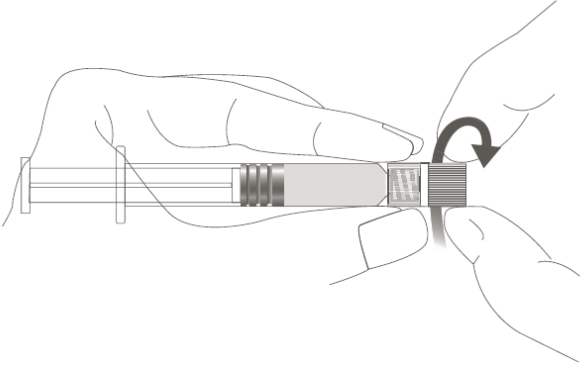
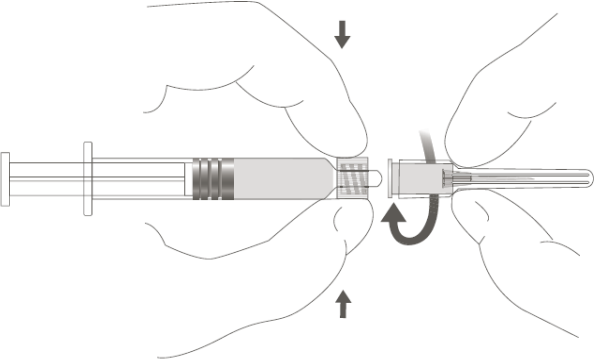


**2. korak:** Iglo pritrdite na brizgo tako, da jo nežno privijete v smeri urinega kazalca, dokler ne začutite rahlega upora.



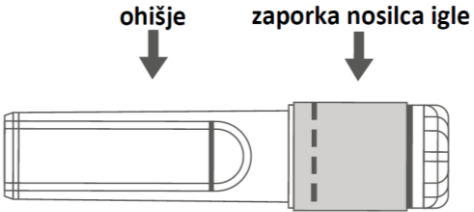

**Slika B: Brizga Luer Lock s togo zaporko na konici**



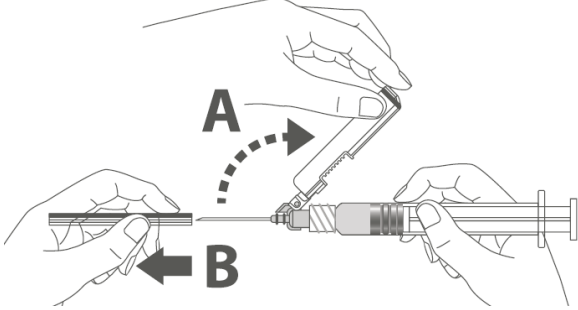
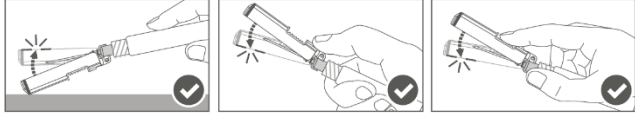
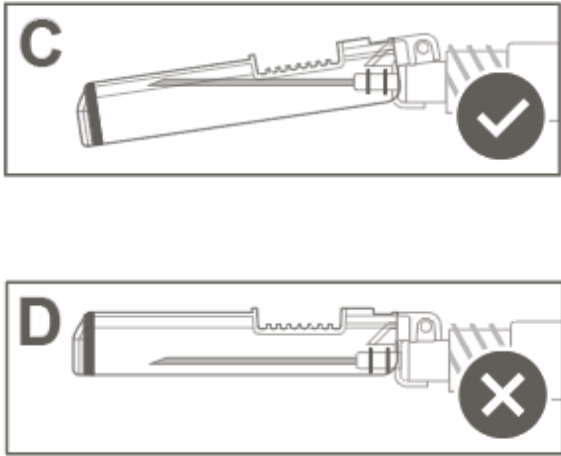
<p><b>1. korak:</b> Z eno roko držite nastavek Luer Lock (izogibajte se držanju bata ali ohišja brizge) in odvijte zaporko na konici tako, da jo zavrtite.</p>	
<p><b>2. korak:</b> Iglo pritrdite na brizgo tako, da jo nežno privijete v nastavek brizge Luer Lock, dokler ne začutite rahlega upora.</p>	

Navodila za uporabo varnostne igle z napolnjeno injekcijsko brizgo Luer Lock:

*Izvedite zgornja koraka 1 in 2, da brizgo Luer Lock in iglo pripravite za pritrditev.*

<p><b>Slika C: Varnostna igla (v ohišju)</b></p>	<p><b>Slika D: Sestavni deli varnostne igle (pripravljeni za uporabo)</b></p>
	

<p><b>3. korak:</b> Povlecite ohišje varnostne igle naravnost z igle. Igla je pokrita z varnostnim ščitnikom in varovalom.</p>
--

<p><b>4. korak:</b></p> <p><b>A:</b> Varnostni ščitnik odmaknite od igle in ga premaknite proti ohišju brizge pod prikazanim kotom.</p> <p><b>B:</b> Varovalo povlecite naravnost dol.</p>	
<p><b>5. korak:</b> Po končanem injiciranju zaklenite (aktivirajte) varnostni ščitnik z eno od treh (3) prikazanih <b>enoročnih</b> tehnik: aktivacija s površino, palcem ali prstom.</p> <p>Opomba: Aktivacija je potrjena z zvočnim in/ali otipljivim "klikom".</p>	
<p><b>6. korak:</b> Vizualno preverite, da je varnostni ščitnik aktiviran. Varnostni ščitnik mora biti <b>popolnoma zaklenjen (aktiviran)</b>, kot je prikazano na sliki C.</p> <p>Slika D prikazuje, da varnostni ščitnik <b>NI popolnoma zaklenjen (ni aktiviran)</b>.</p>	
<p><b>Pozor: Ne poskušajte odkleniti (deaktivirati) varnostne naprave tako, da iglo na silo potisnete iz varnostnega ščitnika.</b></p>	

### Odstranjevanje

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

Igel ne smete ponovno pokriti z zaporiko.

## 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/10/00118/004-011

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

Datum prve odobritve: 28. 10. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 4. 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13. 6. 2025