

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADACEL, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), adsorbowana, o zmniejszonej zawartości antygenów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Toksoid błonicy	nie mniej niż 2 j.m.* (2 Lf)
Toksoid tężcowy	nie mniej niż 20 j.m.* (5 Lf)
Antygeny krztuśca	
Toksoid krztuścowy	2,5 mikrograma
Hemaglutynina włókienkowa	5 mikrogramów
Pertaktyna	3 mikrogramy
Fimbrie typu 2 i 3	5 mikrogramów
Adsorbowane na fosforanie glinu	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

* Dolna granica ufności (p=0,95) aktywności mierzonej zgodnie z testem opisanym w Farmakopei Europejskiej.

Szczepionka ta może zawierać śladowe ilości formaldehydu i glutaraldehydu, które są stosowane podczas procesu wytwarzania (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Szczepionka ADACEL jest mętną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka ADACEL (Tdap) jest wskazana do szczepienia przypominającego przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi u osób w wieku od 4 lat po szczepieniu podstawowym.

Szczepionkę ADACEL podaje się podczas ciąży w celu biernej ochrony przed krztuścem we wczesnym okresie niemowlęcym (patrz punkty 4.2, 4.6 i 5.1).

Szczepionkę ADACEL należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane jest jednorazowe wstrzyknięcie jednej dawki (0,5 ml) we wszystkich wskazanych grupach wiekowych.

Młodzieży i dorosłym o nieznanej historii szczepień lub którzy otrzymali niepełny cykl szczepienia podstawowego przeciw tężcowi lub błonicy, można podać jedną dawkę szczepionki ADACEL w ramach cyklu szczepień chroniących przed krztuścem i w większości przypadków także przed tężcem i błonicy. Jedną dodatkową dawkę szczepionki zawierającej toksoid błonicy i tężcowy (dT) można podać miesiąc później, a następnie trzecią dawkę szczepionki zawierającej toksoid błonicy lub toksoid błonicy i tężcowy (dT) 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki w celu uzyskania optymalnej ochrony przed chorobą (patrz punkt 5.1). Liczbę i schemat podania dawek uzupełniających należy określić zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

W celu wzmocnienia odporności przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi podawanie szczepionki ADACEL można powtarzać w odstępach od 5 do 10 lat (patrz punkt 5.1).

Szczepionkę ADACEL można stosować w ramach postępowania z ranami niosącymi ryzyko zachorowania na tężec z lub bez jednoczesnego podania immunoglobuliny przeciw tężcowej zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Szczepionkę ADACEL można zastosować u kobiet w ciąży podczas drugiego lub trzeciego trymestru ciąży, w celu zapewnienia biernej ochrony niemowląt przed krztuścem (patrz punkty 4.1, 4.6 i 5.1).

Sposób podawania

Jednorazowe wstrzyknięcie jednej dawki (0,5 ml) szczepionki ADACEL powinno być podane domięśniowo. Preferowanym miejscem wstrzyknięcia jest mięsień naramienny.

Szczepionki ADACEL nie należy podawać w pośladki. Nie należy wstrzykiwać śródskórnym lub podskórnym (podawanie podskórne może być rozważone w wyjątkowych przypadkach, patrz punkt 4.4).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Szczepionka ADACEL nie powinna być stosowana u osób ze znaną nadwrażliwością na:
 - szczepionki przeciw błonicy, tężcowi lub krztuścowi
 - którąkolwiek z substancji pomocniczych szczepionki (patrz punkt 6.1)
 - którąkolwiek z substancji pozostałych z procesu wytwarzania (formaldehyd i glutaraldehyd), które mogą być obecne w niewykrywalnych, śladowych ilościach.
- Szczepionka ADACEL nie powinna być stosowana u osób, u których wystąpiła encefalopatia o nieznanej etiologii w ciągu 7 dni po poprzednim podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca.
- Tak jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki ADACEL powinno być przełożone u osób z ostrą ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja nie jest przeciwwskazaniem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionka ADACEL nie powinna być stosowana w szczepieniu podstawowym.

W odniesieniu do odstępu między dawką przypominającą szczepionki ADACEL a wcześniejszymi dawkami przypominającymi szczepionek przeciw błonicy i (lub) tężcowi należy przestrzegać oficjalnych zaleceń. Dane kliniczne wykazały, że nie było klinicznie znaczących różnic w odsetku działań niepożądanych związanych z podaniem szczepionki przypominającej przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi w okresie 4 tygodni, w porównaniu z odsetkiem działań niepożądanych po wcześniejszej dawce szczepionki przeciw tężcowi i błonicy podanej przed co najmniej 5 laty.

Przed szczepieniem

Szczepienie powinno być poprzedzone przeprowadzeniem wywiadu lekarskiego (w szczególności o poprzednich szczepieniach i możliwych działaniach niepożądanych).

U osób, u których wystąpiły poważne lub ciężkie działania niepożądane w ciągu 48 godzin po poprzednim podaniu szczepionki zawierającej podobne składniki, decyzja o podaniu szczepionki ADACEL powinna być ostrożnie rozważona.

Podobnie jak podczas podawania wszystkich szczepionek we wstrzyknięciach należy zapewnić odpowiednie leczenie i nadzór potrzebny do udzielenia natychmiastowej pomocy w przypadku rzadko występującej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

W przypadku wystąpienia zespołu Guillaina-Barre'go w ciągu 6 tygodni po wcześniejszym podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy, decyzja o podaniu jakiegokolwiek szczepionki zawierającej toksoid tężcowy, w tym szczepionki ADACEL powinna być oparta na dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka.

Szczepionki ADACEL nie należy podawać osobom z postępującą chorobą neurologiczną, niekontrolowaną padaczką lub postępującą encefalopatią do czasu określenia odpowiedniego leczenia i ustabilizowania choroby.

Immunogenność szczepionki może być zmniejszona przez leczenie immunosupresyjne lub niedobór odporności. Jeśli to możliwe, zaleca się przełożenie szczepienia do czasu zakończenia takiej choroby lub leczenia. Niemniej jednak szczepienie osób zarażonych wirusem HIV lub osób z przewlekłym niedoborem odporności, takim jak AIDS, jest zalecane nawet jeśli odpowiedź immunologiczna może być ograniczona.

Ostrzeżenie dotyczące podawania

Nie podawać dożylnie ani śródskórnym.

U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub z zaburzeniami krzepnięcia należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania domięśniowego ze względu na ryzyko krwotoku. W takich przypadkach można rozważyć podanie szczepionki ADACEL głęboko podskórnym pomimo ryzyka nasilonych reakcji miejscowych.

Omdlenie (zasłabnięcie) może wystąpić po lub nawet przed podaniem jakiegokolwiek szczepionki, w tym szczepionki ADACEL. Należy wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku upadku oraz dotyczące sposobu postępowania w przypadku omdleń.

Nasadki ampułko-strzykawkowe zawierają pochodną naturalnej gumy lateksowej, która może powodować reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks.

Inne uwagi

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, szczepionka ADACEL może nie chronić 100% osób zaszczepionych.

Podobnie jak w przypadku wszystkich adsorbowanych szczepionek, może dojść do powstania trwałego guzka w miejscu wstrzyknięcia, szczególnie jeśli szczepionka była podawana do warstwy powierzchniowej tkanki podskórnej.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących jednoczesowego podawania, szczepionka ADACEL może być podawana jednocześnie z którąkolwiek z następujących szczepionek: inaktywowaną szczepionką przeciw grypie, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, inaktywowaną lub doustną szczepionką przeciw poliomyelitis oraz z rekombinowaną szczepionką przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (patrz punkt 4.8), zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Jednoczesne podawanie szczepionek musi być wykonane w inne kończyny. Nie przeprowadzono badań interakcji z innymi szczepionkami, produktami biologicznymi lub lekami. Szczepionka ADACEL jest szczepionką inaktywowaną i może być podawana jednocześnie z innymi szczepionkami lub immunoglobulinami wstrzykiwanymi w inne miejsce ciała, zgodnie z powszechnie przyjętymi wytycznymi w sprawie szczepień.

W przypadku leczenia immunosupresyjnego patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Szczepionka ADACEL może być podawana kobietom w drugim i trzecim trymestrze ciąży, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z 4 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (310 kobiet w ciąży), z 1 prospektywnego badania obserwacyjnego (546 kobiet w ciąży), z 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych (124810 kobiet w ciąży) oraz z biernego nadzoru u kobiet, które otrzymywały szczepionkę ADACEL lub ADACEL POLIO (Tdap-IPV; zawierająca w swoim składzie taką samą ilość antygenów tężca, błonicy i krztuśca jak szczepionka ADACEL) w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, nie wskazały na żadne niepożądane objawy związane ze szczepionką w odniesieniu do ciąży lub zdrowia płodu/novorodka. Podobnie jak w przypadku innych inaktywowanych szczepionek, nie oczekuje się, że podanie szczepionki ADACEL w dowolnym trymestrze ciąży mogłoby zaszkodzić płodowi.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego niekorzystnego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród lub wczesny rozwój po urodzeniu.

Informacje dotyczące odpowiedzi immunologicznych po szczepieniu u kobiet w ciąży i jego skuteczności w zapobieganiu krztuścowi u niemowląt, patrz punkt 5.1.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy substancje czynne zawarte w szczepionce ADACEL są wydzielane z ludzkim mlekiem, ale stwierdzano przenoszenie przeciwciał dla antygenów szczepionkowych u potomstwa królików karmionych piersią. Dwa badania dotyczące rozwoju zwierząt przeprowadzone na królikach nie wykazały

jakiegokolwiek szkodliwego działania przeciwciał matczynych wytworzonych po podaniu szczepionki na rozwój pourodzeniowy potomstwa.

Nie badano jednak wpływu podawania szczepionki ADACEL matkom na niemowlęta karmione piersią. Ze względu na to, że szczepionka ADACEL jest inaktywowana, jakiejkolwiek ryzyko dla matki lub niemowląt jest mało prawdopodobne. Przed podjęciem decyzji o szczepieniu matki karmiącej piersią należy dokonać oceny ryzyka i korzyści ze szczepienia.

Płodność

Szczepionka ADACEL nie była oceniana w badaniach wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Szczepionka ADACEL nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych szczepionkę ADACEL podano łącznie 4546 osobom, w tym 298 dzieciom (w wieku od 4 do 6 lat), 1313 nastolatkom (w wieku od 11 do 17 lat) i 2935 osobom dorosłym (w wieku od 18 do 64 lat). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie oraz obrzęk), które występowały u 21 – 78% zaszczepionych osób, ból głowy i zmęczenie, które występowały u 16 – 44% zaszczepionych osób. Objawy te były na ogół łagodne i występowały w ciągu 48 godzin po zaszczepieniu. Wszystkie powyższe objawy ustąpiły bez pozostawienia następstw.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona u 1042 zdrowych dziewcząt i chłopców w wieku od 10 do 17 lat podczas badania klinicznego. Otrzymali oni czterowalentną szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego typ 6, 11, 16 i 18 (Silgard) jednocześnie z dawką szczepionki ADACEL oraz dawkę czterowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw meningokokom grupy A, C, Y i W135. Profile bezpieczeństwa były podobne w obu grupach otrzymujących jednocześnie dwie szczepionki lub jedną szczepionkę. W grupie otrzymującej jednocześnie dwie szczepionki zaobserwowano wyższą częstość występowania obrzęku w miejscu wstrzyknięcia szczepionki Silgard oraz siniaka i bólu w miejscu wstrzyknięcia szczepionki ADACEL. Obserwowane różnice między grupami otrzymującymi jednocześnie dwie szczepionki lub jedną szczepionkę były mniejsze niż 7% i w większości przypadków działania niepożądane były zgłaszane jako łagodne do umiarkowanie intensywne.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania według następującej konwencji:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych a także dodatkowe działania niepożądane, które zostały zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki ADACEL na całym świecie. Ponieważ działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu są zgłaszane dobrowolnie w populacji o nieznanym wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania ani ustalenie związku przyczynowego z podaną szczepionką. Dlatego do takich przypadków przypisana jest kategoria częstości „Nieznana”.

Tabela 1. Działania niepożądane z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu na całym świecie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Dzieci (w wieku od 4 do 6 lat)	Młodzież (w wieku od 11 do 17 lat)	Dorośli (w wieku od 18 do 64 lat)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana	reakcja nadwrażliwości (anafilaktyczna) (obrzęk naczynioruchowy, obrzęk, wysypka, niedociśnienie)*		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	jadłowstręt (obniżony apetyt)		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często	ból głowy		
	Nieznana	parestezje*, niedoczulica*, zespół Guillain-Barré*, zapalenie nerwu barkowego*, porażenie nerwu twarzowego*, drgawki*, omdlenia*, zapalenie rdzenia*		
<i>Zaburzenia serca</i>	Nieznana	zapalenie mięśnia sercowego*		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo często	biegunka	biegunka, nudności	biegunka
	Często	nudności, wymioty	wymioty	nudności, wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	wysypka		
	Nieznana	świąd*, pokrzywka*		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często		uogólniony ból lub osłabienie mięśniowe, ból stawów lub obrzęk stawów	uogólniony ból lub osłabienie mięśniowe
	Często	uogólniony ból lub osłabienie mięśniowe, ból stawów lub obrzęk stawów		ból stawów lub obrzęk stawów
	Nieznana	zapalenie mięśni*		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często	zmęczenie/osłabienie	zmęczenie/osłabienie, złe samopoczucie, dreszcze	zmęczenie/osłabienie, złe samopoczucie
		ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia		
	Często	gorączka, dreszcze, powiększenie węzłów pachowych	gorączka, powiększenie węzłów pachowych	gorączka, dreszcze, powiększenie węzłów pachowych
	Nieznana	siniak w miejscu wstrzyknięcia*, jałowy ropień w miejscu wstrzyknięcia*		

*działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Obszerne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (> 50 mm), w tym rozległy obrzęk kończyny od miejsca wstrzyknięcia poza jeden lub oba stawy występujące po podaniu szczepionki ADACEL u młodzieży i dorosłych. Te reakcje na ogół pojawiają się w ciągu 24–72 godzin po szczepieniu, mogą im towarzyszyć: rumień, uczucie ciepła, tkliwość lub ból w miejscu wstrzyknięcia i ustępują samoistnie w ciągu 3-5 dni.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa szczepionki ADACEL przedstawiony w Tabeli 1 uwzględnia dane z badania klinicznego z udziałem 298 dzieci w wieku od 4 do 6 lat, które uprzednio otrzymały w sumie, włączając szczepienie pierwotne, 4 dawki szczepionki DTaP-IPV w połączeniu ze szczepionką Hib około 2., 4., 6. i 18. miesiąca życia. W tym badaniu klinicznym najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w ciągu 14 dni po szczepieniu to ból w miejscu wstrzyknięcia (u 39,6% osób) oraz zmęczenie (u 31,5% osób).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma zastosowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: krztusiec, oczyszczony antygen, skojarzony z toksoidami.

Kod ATC: J07AJ52

Badania kliniczne

W poniższej tabeli przedstawiono odpowiedź immunologiczną u 265 dzieci, 527 młodzieży i 743 dorosłych, po jednym miesiącu od szczepienia szczepionką ADACEL.

Tabela 2: Odpowiedź immunologiczna u dzieci, młodzieży i dorosłych po jednym miesiącu od szczepienia szczepionką ADACEL

Przeciwciało	Kryteria	Dzieci (4 - 6 lat)¹ (N=265) %	Młodzież (11 - 17 lat)² (N=527) %	Dorośli (18 - 64 lat)² (N=743) %
Błonica (SN, j.m./ml)	≥0,1	100	99,8	94,1
Tęžec (ELISA, j.m./ml lub	≥0,1	100	100	100

EU/ml)				
Krztusiec (ELISA, EU/ml)	Odpowiedź po szczepieniu			
PT	przypominającym ³	91,9	92,0	84,4
FHA		88,1	85,6	82,7
PRN		94,6	94,5	93,8
FIM		94,3	94,9	85,9

DTaP: (toksoid błonicy [dawka dla dzieci], tężec oraz acelularny krztusiec); ELISA: test immunoenzymatyczny (ang. *Enzyme Linked Immunoassay*); EU: jednostki ELISA; j.m.: jednostki międzynarodowe; N: liczba uczestników z dostępnymi danymi; SN: test seroneutralizacji (ang. *Seroneutralisation*).

¹ Badanie Td508 było przeprowadzone w Kanadzie z udziałem dzieci w wieku 4-6 lat.

² Badanie Td506 było przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych z udziałem młodzieży w wieku 11-17 lat i dorosłych w wieku 18-64 lata.

³ U dzieci biorących udział w badaniu Td508, które poprzednio otrzymały szczepionkę DTaP w 2., 4., 6. i 18. miesiącu życia, odpowiedź po szczepieniu przypominającym jest definiowana jako 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał przeciw krztuścowi. U młodzieży i dorosłych, biorących udział w badaniu Td506, odpowiedź po szczepieniu przypominającym jest definiowana jako 2-krotny wzrost stężenia przeciwciał przeciw krztuścowi u osób z wysokim stężeniem przed szczepieniem oraz 4-krotny wzrost u osób z niskim stężeniem przed szczepieniem.

Wykazano, że bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki ADACEL u dorosłych i młodzieży jest porównywalna z obserwowanymi po pojedynczej dawce adsorbowanej szczepionki przeciw błonicy i tężcowi dla dorosłych (Td), zawierającej taką samą ilość toksoidu tężcowego i błoniczego.

Nie określono korelacji serologicznej z ochroną przeciw krztuścowi. Porównując z danymi badań skuteczności szczepionki przeciw krztuścowi (Sweden I), prowadzonymi w latach 1992–1996, w których szczepienie podstawowe szczepionką dla niemowląt (DTaP) firmy Sanofi Pasteur z acelularnym składnikiem krztuśca potwierdziło skuteczność ochronną przeciw krztuścowi na poziomie 85%, uważa się, że szczepionka ADACEL wywołuje ochronną odpowiedź immunologiczną. Poziomy przeciwciał dla krztuśca przeciw wszystkim antygenom po podaniu dawki przypominającej szczepionki ADACEL u młodzieży i dorosłych przekraczały poziomy, które obserwowano w badaniu członków gospodarstw domowych, w ramach badania skuteczności.

Tabela 3: Wskaźniki GMC przeciwciał dla krztuśca obserwowane po 1 miesiącu po podaniu szczepionki ADACEL u młodzieży i dorosłych, w porównaniu z tymi, które obserwowano u niemowląt w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu w 2., 4., 6. miesiącu życia w badaniach skuteczności Sweden I ze szczepionką DTaP (PPI Population¹)

	Młodzież (11-17 lat) ²	Dorośli (18-64 lata) ²
	ADACEL/DTaP ³ GMC (95% CI) ⁴	ADACEL/DTaP ³ GMC (95% CI) ⁴
Uczestnicy	N=524-526	N=741
Anty-PT	3,6 (2,8; 4,5)	2,1 (1,6; 2,7)
Anty-FHA	5,4 (4,5; 6,5)	4,8 (3,9; 5,9)
Anty-PRN	3,2 (2,5; 4,1)	3,2 (2,3; 4,4)
Anty-FIM	5,3 (3,9; 7,1)	2,5 (1,8; 3,5)

DTaP: (toksoid błonicy [dawka dla dzieci], tężec oraz acelularny krztusiec); GMC: Średnia geometryczna stężenie przeciwciał (ang. *Geometric mean of antibody concentrations*); N: liczba uczestników z dostępnymi danymi; PPI: immunogenność według protokołu (ang. *per protocol immunogenicity*)

¹ Populacja PPI: Uczestnicy, dla których były dostępne dane dotyczące immunogenności.

² Badanie Td506 było przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych z udziałem młodzieży w wieku 11-17 lat i dorosłych w wieku 18-64 lata. Wartości GMC przeciwciał, mierzone jednostkami ELISA, obliczane oddzielnie dla niemowląt, młodzieży i dorosłych.

³ N=80, liczba niemowląt, które otrzymały szczepionkę DTaP w 2., 4. i 6. miesiącu życia z dostępnymi danymi po 3. dawce (surowice z badania skuteczności Sweden I badane jednocześnie z próbkami z badania klinicznego Td506).

⁴ Wartości GMC po podaniu szczepionki ADACEL nie były niższe w porównaniu z wartościami GMC po podaniu DTaP (niższy limit 95% CI dla współczynnika GMC po podaniu szczepionki ADACEL dzielone przez DTaP >0,67).

Utrzymywanie się przeciwciał

Przeprowadzono badania serologiczne po 3, 5 i 10 latach, u osób, które otrzymały uprzednio pojedynczą dawkę przypominającą szczepionki ADACEL. Utrzymywanie się seroprotekcji względem błonicy i tężca oraz seropozytywność względem krztuśca jest podsumowana w Tabeli 4.

Tabela 4: Utrzymywanie się wskaźników seroprotekcji / seropozytywności (%) u dzieci, młodzieży i dorosłych po 3, 5 i 10 latach po podaniu dawki szczepionki ADACEL (PPI Population¹)

		Dzieci (4-6 lat) ²	Młodzież (11-17 lat) ³			Dorośli (18-64 lat) ³		
Czas od podania dawki szczepionki ADACEL		5 lat	3 lata	5 lat	10 lat	3 lata	5 lat	10 lat
Uczestnicy		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136
Przeciwciało		(%) Seroprotekcji / Seropozytywności						
Błonica (SN, j.m./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
Tężec (ELISA, j.m./ml)	≥ 0.1	97.3	100	100	100	99.0	97.1	100
Krztusiec (ELISA, EU/ml)	Sero- pozyty wność ⁴							
PT		63.3	97.3	85.4	82.1	94.2	89.1	85.8
FHA		97.3	100	99.5	100	99.3	100	100
PRN		95.3	99.7	98.5	100	98.6	97.1	99.3
FIM		98.7	98.3	99.5	100	93.5	99.6	98.5

ELISA: test immunoenzymatyczny (ang. *Enzyme Linked Immunoassay*); EU: jednostki ELISA; j.m.: jednostki międzynarodowe; N = liczba uczestników z dostępnymi danymi; PPI: immunogenność według protokołu (ang. *per protocol immunogenicity*); SN: test seroneutralizacji (ang. *Seroneutralisation*).

¹ Populacja PPI: Uczestnicy, dla których były dostępne dane dotyczące immunogenności dla przynajmniej jednego przeciwciała w określonym punkcie czasowym.

² Badanie Td508 było przeprowadzone w Kanadzie z udziałem dzieci w wieku 4-6 lat.

³ Badanie Td506 było przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych z udziałem młodzieży w wieku 11-17 lat i dorosłych w wieku 18-64 lata.

⁴ Odsetek uczestników z przeciwciałami przeciw PT ≥5 EU/ml, FHA i PRN ≥3 EU/ml oraz przeciw FIM ≥17 EU/ml po 3 latach; przeciw PT, PRN i FIM ≥4 EU/ml oraz przeciw FHA ≥3 EU/ml po 5 latach i po 10 latach.

Immunogenność u wcześniej nieszczepionych osób lub osób z nieznaną historią szczepień

Po podaniu jednej dawki szczepionki ADACEL POLIO (Tdap-IPV; zawierającej takie same ilości antygeny tężca, błonicy i krztuśca jak szczepionka ADACEL) grupie 330 dorosłych w wieku ≥ 40 lat, którzy nie otrzymali żadnej szczepionki zawierającej toksoid błonicy i tężcowy w ciągu ostatnich 20 lat:

- ≥ 95,8% dorosłych było seropozytywnych (≥ 5 EU/ml) w kierunku przeciwciał przeciw wszystkim antygenom krztuśca zawartych w szczepionce,
- 82,4% i 92,7% było seropozytywnych względem błonicy z poziomem przeciwciał odpowiednio ≥ 0,1 i ≥ 0,01 j.m./ml,
- 98,5% i 99,7% było seropozytywnych względem tężca z poziomem przeciwciał odpowiednio ≥ 0,1 i ≥ 0,01 j.m./ml,
- i ≥ 98,8% było seropozytywnych względem wirusa polio (typ 1, 2 i 3) z poziomem przeciwciał ≥ 1:8 rozcieńczenie.

Po podaniu dwóch dodatkowych dawek szczepionki przeciw błonicy, tężcowi i poliomyelitis 316 osobom, jeden i sześć miesięcy po pierwszej dawce, wskaźniki seroprotekcji względem błonicy wynosiły 94,6% i 100% (odpowiednio $\geq 0,1$ i $\geq 0,01$ j.m./ml), względem tężca wynosiły 100% ($\geq 0,1$ j.m./ml) i względem wirusa polio (typ 1, 2 i 3) wynosiły 100% ($\geq 1:8$ rozcieńczenie).

Immunogenność po powtórny szczepieniu

Oceniono immunogenność szczepionki ADACEL po powtórny szczepieniu przeprowadzonym 10 lat po uprzedniej dawce szczepionki ADACEL lub ADACEL POLIO.

Miesiąc po szczepieniu $\geq 98,5\%$ uczestników badania osiągnęło ochronne poziomy przeciwciał (≥ 0.1 j.m./ml) dla błonicy i tężca, a $\geq 84\%$ osiągnęło odpowiedź na szczepienie przypominające dla antygenów krztuśca.

(Odpowiedź na szczepienie przypominające jest definiowana jako ≥ 4 -krotny wzrost stężenia przeciwciał przeciw krztuścowi względem dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) jeśli poziom przed szczepieniem był $< \text{LLOQ}$; jako ≥ 4 -krotny wzrost poziomu przeciwciał sprzed szczepienia, jeśli ten był $\geq \text{LLOQ}$, ale < 4 -krotny LLOQ; lub ≥ 2 -krotny wzrost poziomu przeciwciał sprzed szczepienia, jeśli ten był ≥ 4 -krotny LLOQ.

Na podstawie zebranych danych serologicznych oraz danych po powtórny szczepieniu szczepionka ADACEL może być stosowana zamiast szczepionki dT w celu wzmocnienia odporności przeciw krztuścowi dodatkowo oprócz błonicy i tężca.

Immunogenność u kobiet w ciąży

Odpowiedzi immunologiczne w odniesieniu do krztuśca u kobiet w ciąży są zasadniczo podobne do tych uzyskiwanych u kobiet nie będących w ciąży. Szczepienie kobiet w drugim lub trzecim trymestrze ciąży jest optymalne dla przekazania przeciwciał rozwijającemu się płodowi.

Immunogenność przeciw krztuścowi u niemowląt (w wieku < 3 miesiąca życia) urodzonych przez kobiety zaszczone w czasie ciąży

Dane z 2 opublikowanych randomizowanych, kontrolowanych badań wykazują wyższe stężenia przeciwciał przeciw krztuścowi przy urodzeniu i w 2. miesiącu życia (tj. przed rozpoczęciem szczepień podstawowych) u niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczone szczepionką ADACEL w czasie ciąży, w porównaniu z niemowlętami urodzonymi przez kobiety niezaszczone przeciw krztuścowi w czasie ciąży.

W pierwszym badaniu 33 kobiety w ciąży otrzymały szczepionkę ADACEL, a 15 otrzymało placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej, w 30. do 32. tygodnia ciąży. Średnia geometryczna stężenie (GMC) wyrażona w EU/ml dla przeciwciał przeciw krztuścowi, tj. antygenów PT, FHA, PRN i FIM, u niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczone wynosiła odpowiednio 68,8; 234,2; 226,8 i 1867,0 po urodzeniu oraz 20,6; 99,1; 75,7 i 510,4 w wieku 2 miesięcy. W grupie kontrolnej niemowląt wartości GMC wynosiły odpowiednio 14,0; 25,1; 14,4 i 48,5 po urodzeniu oraz 5,3; 6,6; 5,2 i 12,0 po 2 miesiącach. Stosunek GMC (grupa otrzymująca szczepionkę ADACEL/grupa kontrolna) wynosił 4,9; 9,3; 15,8 i 38,5 po urodzeniu oraz 3,9; 15,0; 14,6 i 42,5 po 2 miesiącach.

W drugim badaniu 134 kobiety w ciąży otrzymały szczepionkę ADACEL, a 138 otrzymało szczepionkę kontrolną przeciw tężcowi i błonicy, średnio w 34,5 tygodniu ciąży. Średnia geometryczna stężenie (GMC) wyrażona w (EU/ml) dla przeciwciał przeciw krztuścowi, tj. antygenów PT, FHA, PRN i FIM, u niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczone wynosiła odpowiednio 54,2; 184,2; 294,1 i 939,6 po urodzeniu oraz 14,1; 51,0; 76,8 i 220,0 w wieku 2 miesięcy. W grupie kontrolnej niemowląt wartości GMC wynosiły odpowiednio 9,5; 21,4; 11,2 i 31,5 po urodzeniu oraz 3,6; 6,1; 4,4 i 9,0 po 2 miesiącach. Stosunek GMC (grupa otrzymująca szczepionkę ADACEL/grupa kontrolna) wynosił 5,7; 8,6; 26,3; i 29,8 po urodzeniu oraz 3,9; 8,4; 17,5 i 24,4 po 2 miesiącach.

Te wyższe stężenia przeciwciał powinny zapewnić niemowlęciu odporność bierną przeciw krztuścowi w ciągu pierwszych 2. do 3. miesięcy życia, jak wykazały obserwacyjne badania skuteczności.

Immunogenność u niemowląt i małych dzieci urodzonych przez kobiety zaszczepione w czasie ciąży

W przypadku niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczepione szczepionką ADACEL lub ADACEL POLIO w czasie ciąży, immunogenność rutynowych szczepień niemowląt została oceniona w kilku opublikowanych badaniach. Dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej u niemowląt na antygeny krztuścowe i inne niż krztuścowe były oceniane w pierwszym roku życia.

Przeciwciała matczyne wytworzone po szczepieniu szczepionką ADACEL lub ADACEL POLIO w czasie ciąży mogą być związane z osłabieniem odpowiedzi immunologicznej u niemowląt na szczepienie przeciw krztuścowi. Na podstawie aktualnych badań epidemiologicznych można stwierdzić, że to osłabienie może nie mieć znaczenia klinicznego.

Dane z kilku badań nie wykazały istotnego klinicznie osłabienia odpowiedzi immunologicznej u niemowląt i małych dzieci na antygeny błonicy, tężca, *Haemophilus influenzae* typu b, inaktywowanego wirusa polio lub pneumokoków po szczepieniu w czasie ciąży szczepionką ADACEL lub ADACEL POLIO.

Skuteczność szczepionki przeciw krztuścowi u niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczepione w czasie ciąży

Skuteczność szczepionki w pierwszych 2-3 miesiącach życia u niemowląt, urodzonych przez kobiety zaszczepione przeciw krztuścowi w trzecim trymestrze ciąży, została oceniona w 3 badaniach obserwacyjnych. Ogólna skuteczność wynosi >90%.

Tabela 5: Skuteczność szczepionki przeciw krztuścowi u małych niemowląt urodzonych przez matki, które otrzymały szczepionkę ADACEL lub ADACEL POLIO w czasie ciąży w 3 badaniach retrospektywnych.

Miejsce	Szczepionka	Skuteczność szczepionki (95% CI)	Metoda oceny skuteczności szczepionki	Okres obserwacji niemowląt
Wielka Brytania	ADACEL POLIO	93% (81; 97)	badanie kliniczno-kontrolne z doбором niedopasowanym (ang. unmatched case-control)	2 miesiące
USA	ADACEL*	91,4% (19,5; 99,1)	model regresji w badaniu kohortowym (ang. cohort regression model)	2 miesiące
Wielka Brytania	ADACEL POLIO	93% (89; 95)	badanie przesiewowe [ang. screening (case-coverage)]	3 miesiące

* Około 99% kobiet zostało zaszczepionych szczepionką ADACEL

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana dla szczepionek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksyczności w ciąży, nie ujawniły szczególnego ryzyka dla ludzi, rozwoju zarodka / płodu, porodu i rozwoju po urodzeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fenoksyetanol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących niezgodności, szczepionka ADACEL nie może być mieszana z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Nie zamrażać. Wyrzucić szczepionkę, jeśli była zamrożona.

Strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Dane dotyczące stabilności wskazują, że składniki szczepionki są stabilne w temperaturze do 25°C przez 72 godziny. Z końcem tego okresu szczepionka ADACEL powinna być zużyta lub zniszczona. Dane te mają ułatwić postępowanie pracownikom ochrony zdrowia jedynie w przypadku czasowych wahań temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (ze szkła) z zatyczką tłoka (elastomer bromobutylowy), bez igły, z nasadką typu tip-cap (wykonaną z gumy) – opakowanie po 1 lub 10.

0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (ze szkła) z zatyczką tłoka (elastomer bromobutylowy), z 1 lub 2 osobnymi igłami, z nasadką typu tip-cap (wykonaną z gumy) – opakowanie po 1 lub 10.

Nasadki ampułko-strzykawkowe zawierają pochodną naturalnej gumy lateksowej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja obsługi

Przed podaniem produktu podawane pozajelitowo należy sprawdzić wzrokowo czy nie zawierają obcych cząstek i (lub) nie wystąpiły przebarwienia. W przypadku obecności tych zmian, produkt leczniczy należy

wyrzucić.

Prawidłowy wygląd szczepionki to jednolita, mętna, biała zawiesina, która w czasie przechowywania może tworzyć się osad. Przed podaniem szczepionki należy wstrząsnąć ampułko-strzykawką w celu równomiernego rozprowadzenia zawiesiny.

Dla strzykawek bez dołączonej igły, igłę należy mocno przymocować na koniec ampułko-strzykawki i obrócić o 90 stopni.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie należy ponownie zakładać osłonek na igły.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23372

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.08.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.01.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2022