

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ADACEL injekčná suspenzia naplnená v injekčnej striekačke

Očkovacia látka proti záškrtu, tetanu a čiernemu kašľu (nebunkové zložky), (adsorbovaná s redukovaným obsahom antigénov)

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Difterický toxoid	minimálne 2 IU* (2 Lf)
Tetanový toxoid	minimálne 20 IU* (5 Lf)
Pertusové antigény	
Pertusový toxoid	2,5 mikrogramu
Filamentózny hemaglutinín	5 mikrogramov
Pertaktín	3 mikrogramy
Fimbrie typu 2 a 3	5 mikrogramov
Adsorbované na fosforečnan hlinitý	1,5 mg (0,33 mg Al <sup>3+</sup> )

\* Ako dolný limit spoľahlivosti ( $p = 0,95$ ) účinnosti stanovenej testom popísanom v Európskom liekopise.

Táto očkovacia látka môže obsahovať stopové množstvá formaldehydu a glutaraldehydu, ktoré sa používajú počas výroby (pozri časti 4.3 a 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia naplnená v injekčnej striekačke.

ADACEL je biela zakalená suspenzia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

ADACEL (dTaP) je indikovaný:

- na aktívnu imunizáciu proti tetanu, záškrtu a čiernemu kašľu u osôb vo veku od 4 rokov ako preočkovanie (booster dávka) po základnom očkovaní.
- pasívnu ochranu proti čiernemu kašľu u dojčiat po očkovaní matky počas tehotenstva (pozri časti 4.2, 4.6 a 5.1).

ADACEL sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

## Dávkovanie

Pre všetky indikované vekové skupiny sa odporúča jedna (0,5 ml) dávka očkovacej látky.

U dospievajúcich a dospelých s neznámym alebo neúplným očkovaním proti záškrtu alebo tetanu sa môže podať jedna dávka ADACELU ako súčasť schémy očkovania na ochranu proti čiernemu kašľu a vo väčšine prípadov aj proti tetanu a záškrtu. Jedna ďalšia dávka vakcíny s obsahom zložiek proti záškrtu a tetanu (dT) sa môže podať o mesiac neskôr, po ktorej bude nasledovať 3. dávka vakcíny s obsahom zložiek proti záškrtu alebo dT 6 mesiacov po prvej dávke na optimalizáciu ochrany pred ochorením (pozri časť 5.1). Počet a rozvrh dávok sa má stanoviť podľa miestnych odporúčaní.

ADACEL sa môže používať na preočkovanie na posilnenie imunity proti záškrtu, tetanu a čiernemu kašľu v 5 až 10 ročnom intervale (pozri časť 5.1).

Na základe oficiálnych odporúčaní sa ADACEL môže používať pri ošetrovaní poranení náchylných na infekciu tetanom súčasne s podávaním tetanového imunoglobulínu alebo bez neho.

ADACEL sa môže podávať tehotným ženám počas druhého alebo tretieho trimestra na vytvorenie pasívnej ochrany dojčiat proti čiernemu kašľu (pozri časti 4.1, 4.6 a 5.1).

## Spôsob podávania

Jedna injekčná dávka (0,5 ml) ADACELU sa má podať intramuskulárne. Odporúčaným miestom vpichu je deltový sval.

ADACEL sa nemá podávať do gluteálnej oblasti; nemá sa podávať ani intradermálne alebo subkutánne (vo výnimočných prípadoch je možné zvážiť subkutánne podanie, pozri časť 4.4).

*Opatrenia pred zaobchádzaním s liekom alebo pred jeho podaním*

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

ADACEL sa nesmie podávať osobám so známou precitlivosťou

- na očkovacie látky proti záškrtu, tetanu alebo čiernemu kašľu
- na ktorékoľvek iné zložky očkovacej látky (pozri časť 6.1)
- na ktorékoľvek reziduálne zložky pochádzajúce z výroby (formaldehyd a glutaraldehyd), ktoré môžu byť v očkovacej látke prítomné v nedetekovateľných stopových množstvách.

ADACEL sa nesmie podávať osobám s encefalopatiou neznámeho pôvodu, ktorá sa objavila do 7 dní po predchádzajúcej imunizácii očkovacou látkou obsahujúcou čierny kašeľ.

Tak ako u iných očkovacích látok, podanie ADACELU sa má odložiť u osôb so závažným akútnym horúčkovitým ochorením. Prítomnosť miernej infekcie nie je kontraindikáciou.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

ADACEL sa nemá používať na základné očkovanie.

Pokiaľ ide o interval medzi booster dávkou ADACELU a predchádzajúcimi booster dávkami očkovacích látok obsahujúcich záškrť a/alebo tetanus, je potrebné sa riadiť oficiálnymi odporúčaniami. Klinické údaje ukazujú, že neexistuje žiaden klinicky relevantný rozdiel vo výskyte nežiaducich reakcií spojených s podaním booster dávky očkovacej látky obsahujúcej tetanus, záškrť a čierny kašeľ

už po 4 týždňoch v porovnaní s podaním po najmenej 5 rokoch po predchádzajúcej dávke očkovacej látky obsahujúcej tetanus a záškrť.

### Pred imunizáciou

Pred začatím očkovania sa má urobiť podrobná anamnéza pacienta (najmä s ohľadom na predchádzajúce očkovania a možné nežiaduce udalosti). U osôb s anamnézou závažnej alebo ťažkej reakcie v priebehu 48 hodín po predchádzajúcom očkovaní očkovacou látkou obsahujúcou podobné zložky sa musí podanie ADACELU starostlivo zvážiť.

Tak ako pri všetkých injekčne podávaných očkovacích látkach, má byť k okamžitej dispozícii vhodná lekárska starostlivosť a dohľad pre prípad výskytu zriedkavej anafylaktickej reakcie po podaní očkovacej látky.

Ak sa do 6 týždňov po podaní predchádzajúcej očkovacej látky obsahujúcej tetanový toxoid vyskytol Guillainov-Barrého syndróm, rozhodnutie podať očkovaciu látku obsahujúcu tetanový toxoid, vrátane ADACELU má byť založené na starostlivom zvážení potenciálnych prínosov a možných rizík.

ADACEL sa nemá podávať osobám s progresívnou neurologickou poruchou, nekontrolovanou epilepsiou alebo progresívnou encefalopatiou, kým nie je stanovený liečebný režim a zdravotný stav stabilizovaný.

Imunogenita očkovacej látky môže byť znížená v prípade imunosupresívnej liečby alebo imunodeficiencie. Pokiaľ je to možné, odporúča sa odložiť očkovanie dovtedy, kým sa ochorenie alebo liečba neskončí. Napriek tomu sa očkovanie osôb nakazených vírusom HIV alebo osôb s chronickou imunodeficienciou, ako napr. AIDS, odporúča, i keď protilátková odpoveď môže byť obmedzená.

### Opatrenia pred podaním

Nepodávajúte intravaskulárnou alebo intradermálnou injekciou.

Itramuskulárne injekcie sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov liečených antikoagulanciami alebo u pacientov s poruchami zrážania krvi, pretože hrozí riziko krvácania. Za týchto okolností možno zvážiť podanie ADACELU formou hlbokkej subkutánnej injekcie, i keď existuje riziko zvýšeného výskytu lokálnych reakcií.

Po podaní alebo dokonca aj pred podaním injekčnej očkovacej látky, vrátane ADACELU, môže dôjsť k synkope (mdlobe). Majú sa zaviesť opatrenia, ktoré by zabránili zraneniam pri páde a zvládli stavy spojené so synkopou.

Ochranné kryty naplnených injekčných striekačiek obsahujú derivát prírodného latexového kaučuku, ktorý môže spôsobovať alergické reakcie u jedincov citlivých na latex.

### Ďalšie upozornenia

Tak ako pri iných očkovacích látkach, očkovanie ADACELOM nemusí poskytnúť 100 % ochranu všetkým citlivým jedincom.

U všetkých adsorbovaných očkovacích látok sa môže v mieste vpichu vyskytnúť trvalý uzlík, najmä ak sa podajú do povrchových vrstiev podkožného tkaniva.

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Na základe výsledkov klinických štúdií zameraných na súčasné podávanie iných liekov sa ADACEL môže podávať súčasne s ktoroukoľvek z nasledujúcich očkovacích látok: inaktivovaná očkovacia látka proti chrípke, očkovacia látka proti hepatitíde B, inaktivovaná alebo perorálna očkovacia látka proti detskej obrne a rekombinantná očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu (pozri časť 4.8) v súlade s národnými odporúčaniami.

Súčasne podané parenterálne očkovacie látky sa musia podať do rôznych končatín. Nevykonali sa štúdie o interakciách s inými očkovacími látkami, biologickými liekmi alebo liečivými prípravkami. Avšak v súlade so všeobecne prijatými odporúčaniami pre imunizáciu sa ADACEL, keďže ide o inaktivovaný liek, môže aplikovať súbežne s inými očkovacími látkami alebo imunoglobulínmi na rôzne miesta tela.

V prípade imunosupresívnej liečby, pozri časť 4.4.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

ADACEL sa môže použiť počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva, v súlade s lokálnymi odporúčaniami (pozri časť 4.2).

Bezpečnostné údaje zo 4 randomizovaných kontrolovaných skúšaní (310 tehotenstiev), 1 prospektívnej observačnej štúdie (546 tehotenstiev), 5 retrospektívnych observačných štúdií (124 810 tehotenstiev) a z pasívneho sledovania žien, ktoré dostávali ADACEL alebo ADACEL POLIO (dTap-IPV; obsahujúca rovnaké množstvo antigénov tetanu, záškrtu a čierneho kašľa ako ADACEL) počas druhého a tretieho trimestra nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na tehotenstvo súvisiace s očkovaním, ani na zdravie plodu/novorodenca. Tak ako pri iných inaktivovaných očkovacích látkach sa neočakáva, že by očkovanie ADACELOM počas ktoréhokoľvek trimestra poškodilo plod.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska tehotenstva, embryonálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja.

Informácie o imunitnej odpovedi na očkovanie počas tehotenstva a jeho účinnosti v prevencii čierneho kašľa u dojčiat sú uvedené v časti 5.1.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa liečivá obsiahnuté v očkovacej látke ADACEL vylučujú do ľudského mlieka, bol však zistený prenos protilátok proti antigénom očkovacej látky na dojčené mláďatá králikov. Dve vývinové štúdie uskutočnené na králikoch nepreukázali žiadne škodlivé účinky materských protilátok indukovaných očkovacou látkou na postnatálny vývin mláďat.

Avšak vplyv na dojčené deti po podaní ADACELU ich matkám nebol skúmaný. Keďže ADACEL je neaktivovaný, akékoľvek riziko pre matku alebo dojča je nepravdepodobné. Pred rozhodnutím očkovať dojčiacu ženu je potrebné zhodnotiť riziká a prínosy očkovania.

##### Fertilita

ADACEL nebol hodnotený v štúdiách plodnosti.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. ADACEL nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách bol ADACEL podaný celkom 4 546 osobám, vrátane 298 detí (4 až 6 rokov), 1 313 dospelých (11 až 17 rokov) a 2 935 dospelých (18 až 64 rokov). Najčastejšie hlásenými reakciami po očkovaní boli lokálne reakcie v mieste vpichu (bolesť, začervenanie a opuch), ktoré sa vyskytli u 21 % – 78 % zaočkovaných, bolesť hlavy a únava sa vyskytli u 16 % – 44 % zaočkovaných. Tieto prejavy a príznaky boli obvykle miernej intenzity a objavili sa v priebehu 48 hodín po očkovaní. Všetky ustúpili bez následkov.

Bezpečnostná analýza bola vykonaná u 1 042 zdravých dospelých mužov a žien vo veku 10 až 17 rokov v priebehu klinickej štúdie. Bola im podaná tetravalentná očkovač látka proti ľudskému papilomavírusu typov 6/11/16/18 (Gardasil) súčasne s dávkou ADACELU a dávkou tetravalentnej konjugovanej očkovač látke proti meningokokom séro skupiny A, C, Y a W135. Bezpečnostné profily boli podobné v oboch skupinách, so súčasným podaním i bez neho. V skupine so súčasným podaním bol pozorovaný častejší výskyt opuchu v mieste podania Gardasilu, krvné podliatiny a bolesť v mieste podania ADACELU. Rozdiely pozorované medzi skupinami so súčasným podaním a bez súčasného podania boli menej ako 7 %, pričom uvádzané nežiaduce udalosti u väčšiny jednotlivcov boli miernej až stredne ťažkej intenzity.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa frekvencie výskytu za použitia nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Menej časté	( $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ )
Zriedkavé	( $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ )
Veľmi zriedkavé	( $< 1/10\,000$ )
Neznáme	z dostupných údajov

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie pozorované v priebehu klinických štúdií a taktiež zahŕňa ďalšie nežiaduce udalosti, ktoré boli spontánne hlásené počas používania ADACELU, po jeho uvedení na trh, na celom svete. Keďže nežiaduce udalosti sa po uvedení lieku na trh hlásia na dobrovoľnej báze v kvantitatívne nešpecifikovanej populácii, nie vždy je možné spoľahlivo určiť ich výskyt alebo definovať kauzálny vzťah k expozícii očkovačou látkou. Z tohto dôvodu sa takýmto nežiaducim udalostiam prideluje kategória výskytu "neznáme".

### **Tabuľka 1: Nežiaduce udalosti z klinických skúšaní a celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Deti (4 až 6 rokov)	Dospelí (11 až 17 rokov)	Dospelí (18 až 64 rokov)
Poruchy imunitného systému	neznáme	hypersenzitívna (anafylaktická) reakcia (angioedém, edém, vyrážka, hypotenzia)*		
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	anorexia (znížená chuť do jedla)		
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy		
	neznáme	parestézia*, hypoestézia*, Guillainov-Barrého syndróm*, brachiálna neuritída*, paréza tváre*,		

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Deti (4 až 6 rokov)</b>	<b>Dospievajúci (11 až 17 rokov)</b>	<b>Dospelí (18 až 64 rokov)</b>
		kŕče*, synkopa*, myelitída*		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	neznáme	myokarditída*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka	hnačka, nauzea	Hnačka
	časté	nauzea, vracanie	vracanie	nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka		
	neznáme	pruritus*, žihľavka*		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté		celková bolesť alebo svalová slabosť, artralgia alebo opuch kĺbov	celková bolesť alebo svalová slabosť
	časté	celková bolesť alebo svalová slabosť, artralgia alebo opuch kĺbov		artralgia alebo opuch kĺbov
	neznáme	myozitída*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava/asténia	únava/asténia, nevoľnosť, zimnica	únava/asténia nevoľnosť
		bolesť v mieste vpichu, erytém v mieste vpichu, opuch v mieste vpichu		
	časté	horúčka, zimnica, zdureníe lymfatických uzlín v podpazuší	horúčka, zdureníe lymfatických uzlín v podpazuší	horúčka, zimnica, zdureníe lymfatických uzlín v podpazuší
	neznáme	modrina v mieste vpichu*, sterilný absces v mieste vpichu*, uzlík v mieste vpichu*		

\* Post-marketingové nežiaduce udalosti

Popis určitých nežiaducich reakcií*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:*

Veľké reakcie v mieste vpichu (> 50 mm), vrátane rozsiahleho opuchu končatiny presahujúceho jeden alebo obidva kĺby sa vyskytujú po podaní ADACELU u adolescentov a dospelých. Tieto reakcie sa zvyčajne objavujú do 24 – 72 hodín po očkovaní, môžu byť spojené s erytémom, pocitom tepla, citlivosťou alebo bolestivosťou v mieste vpichu injekcie, pričom spontánne vymiznú do 3 – 5 dní.

### Pediatrická populácia

Ako sa uvádza v Tabuľke 1, bezpečnostný profil lieku ADACEL zahŕňa údaje z klinickej štúdie u 298 detí vo veku 4 až 6 rokov, ktoré predtým dostali celkovo 4 dávky, vrátane základného očkovania očkovacou látkou DTaP-IPV v kombinácii s Hib približne vo veku 2, 4, 6 a 18 mesiacov. V tejto klinickej štúdii boli najčastejšími nežiaducimi účinkami hlásenými do 14 dní po očkovaní bolesť v mieste vpichu injekcie (u 39,6 % jednotlivcov) a únava (31,5 % jednotlivcov).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Neaplikovateľné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Očkovacia látka proti čiernemu kašľu, purifikovaný antigén, kombinácie s toxoidmi.

ATC kód: J07AJ52

### Klinické štúdie

Imunitné odpovede pozorované jeden mesiac po očkovaní vakcínou ADACEL u 265 detí, 527 dospievajúcich a 743 dospelých sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

**Tabuľka 2: Imunitná odpoveď u detí, dospievajúcich a dospelých jeden mesiac po očkovaní ADACELOM**

Protilátky	Kritérium	Deti (4 - 6 rokov) <sup>1</sup> (N = 265) %	Dospievajúci (11 - 17 rokov) <sup>2</sup> (N = 527) %	Dospelí (18 - 64 rokov) <sup>2</sup> (N = 743) %
Diftéria (SN/IU/ml)	≥ 0,1	100	99,8	94,1
Tetanus (ELISA, IU/ml alebo EU/ml)	≥ 0,1	100	100	100
Čierny kašeľ (ELISA/ml)				
PT	Odpoveď na booster dávku <sup>3</sup>	91,9	92,0	84,4
FHA		88,1	85,6	82,7
PRN		94,6	94,5	93,8
FIM		94,3	94,9	85,9

DTaP: difterický toxoid [pediatrická dávka], tetanus a aceluárna zložka čierneho kašľa; ELISA: enzýmovo viazaný imunisorbentný test (Enzyme Linked Immunoassay); EU: ELISA jednotky; IU: medzinárodné jednotky (international units); N: počet účastníkov s dostupnými údajmi; SN: séroneutralizácia.

<sup>1</sup> Štúdia Td508 bola vykonaná v Kanade u detí vo veku 4 – 6 rokov.

<sup>2</sup> Štúdia Td506 bola vykonaná v Spojených štátoch u dospelých vo veku 11 – 17 rokov a dospelých vo veku 18 – 64 rokov.

<sup>3</sup> U detí v štúdiu Td508 v minulosti očkovaných s DTap (difterický toxoid [pediatrická dávka], tetanus a aceluárna zložka čierneho kašľa) vo veku 2, 4, 6 a 18 mesiacov, je odpoveď na booster dávku definovaná ako 4-násobný nárast koncentrácie protilátok proti čiernemu kašľu. U dospelých a dospelých v štúdiu Td506 je odpoveď na booster dávku definovaná ako 2-násobný nárast koncentrácie protilátok proti čiernemu kašľu u jedincov s vysokou koncentráciou pred očkovaním a 4-násobný nárast u jedincov s nízkou koncentráciou pred očkovaním.

Bezpečnosť a imunogenita ADACELU u dospelých a dospelých sa ukázala ako porovnateľná s tou, ktorá bola pozorovaná po jednorázovej dávke adsorbovanej očkovacej látky proti záškrtu a tetanu (Td) pre dospelých obsahujúcej rovnaké množstvo tetanových a difterických toxoidov.

Sérologické koreláty ochrany pred čiernym kašľom neboli stanovené. Na základe porovnania s údajmi zo štúdií účinnosti proti čiernemu kašľu Sweden I uskutočnených v rokoch 1992 až 1996, kde primárna imunizácia s detskou aceluárnou očkovacou látkou proti čiernemu kašľu DTap od spoločnosti Sanofi Pasteur Limited potvrdila ochrannú účinnosť 85 % proti čiernemu kašľu, sa zhodnotilo, že ADACEL vyvolal ochrannú imunitnú odpoveď. Hladiny protilátok proti čiernemu kašľu pre všetky antigény po podaní booster dávky ADACELU u dospelých a dospelých boli vyššie ako hladiny protilátok pozorované počas štúdie účinnosti domácich kontaktov.

**Tabuľka 3: Pomer GMCs\*\* protilátok proti čiernemu kašľu pozorovaný jeden mesiac po podaní ADACELU u dospelých a dospelých v porovnaní s protilátkami pozorovanými u detí jeden mesiac po očkovaní s DTap vo veku 2, 4 a 6 mesiacov v štúdiu účinnosti Sweden I (PPI populácia<sup>1</sup>)**

	<b>Dospelí (11-17 rokov)<sup>2</sup></b>	<b>Dospelí (18-64 rokov)<sup>2</sup></b>
	<b>ADACEL/DTap<sup>3</sup> pomer GMCs (95 % CI)<sup>4</sup></b>	<b>ADACEL/DTap<sup>3</sup> pomer GMCs (95 % CI)<sup>4</sup></b>
<b>Účastníci</b>	<b>N = 524-526</b>	<b>N = 741</b>
<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: difterický toxoid [pediatrická dávka], tetanus a aceluárna zložka čierneho kašľa; GMC: geometrický priemer koncentrácií; N: počet účastníkov s dostupnými údajmi; PPI: imunogenita podľa protokolu (per protocol immunogenicity);

<sup>1</sup> Vhodní účastníci, od ktorých sú dostupné údaje o imunogenicitu.

<sup>2</sup> Štúdia Td506 bola vykonaná v Spojených štátoch u dospelých vo veku 11 – 17 rokov a dospelých vo veku 18 – 64 rokov. GMC protilátok, merané v ELISA jednotkách, boli vypočítané osobitne pre dojčatá, dospelých a dospelých.

<sup>3</sup> N = 80, počet dojčiat, ktorí dostali DTap vo veku 2, 4 a 6 mesiacov s dostupnými údajmi po 3 dávkach (sérum zo štúdie účinnosti Sweden I skúšané súbežne so vzorkami z klinickej štúdie Td506).

<sup>4</sup> GMC pre ADACEL vykázali neinferioritu GMC pre DTap (dolná hranica 95 % CI vychádza z pomeru GMC pre ADACEL vydelená DTap > 0,67)



Pretrvávanie protilátok

Nadväzujúce serologické štúdie boli vykonané po 3, 5 a 10 rokoch u jedincov, ktorí boli v minulosti imunizovaní jednorazovou booster dávkou ADACELU. Pretrvávanie séroprotektie proti diftérii a tetanu a séropozitívy proti čiernemu kašľu je zhrnuté v Tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Pretrvávanie miery séroprotektie/miery séropozitívy (%) u detí, dospievajúcich a dospelých po 3, 5 a 10 rokoch od podania dávky ADACELU (PPI populácia<sup>1</sup>)**

		Deti (4 - 6 rokov) <sup>2</sup>	Dospievajúci (11 - 17 rokov) <sup>3</sup>			Dospelí (18 - 64 rokov) <sup>3</sup>		
Časový úsek od dávky ADACELU		5 rokov	3 roky	5 rokov	10 rokov	3 roky	5 rokov	10 rokov
Účastníci		N = 128 - 150	N = 300	N = 204 - 206	N = 28 - 39	N = 292	N = 237 -238	N = 120- 136
Protilátky		% séroprotektia/séropozitíva						
Diftéria (SN, IU/ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3
Tetanus (ELISA, IU/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Pertussis (ELISA, EU/ml)	Séropoziti vita <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: enzýmovo viazaný imunosorbentný test (Enzyme Linked Immunoassay); IU: medzinárodné jednotky (international units); N: počet účastníkov s dostupnými údajmi; PPI: imunogenicitu podľa protokolu (per protocol immunogenicity); SN: séroneutralizácia

<sup>1</sup> Vhodní účastníci, pre ktorých sú dostupné údaje o imunogenicitu aspoň pre jeden antigén v osobitnom časovom úseku.

<sup>2</sup> Štúdia Td508 bola vykonaná v Kanade u detí vo veku 4 – 6 rokov.

<sup>3</sup> Štúdia Td506 bola vykonaná v Spojených Štátoch u dospievajúcich vo veku 11 – 17 rokov a dospelých vo veku 18 – 64 rokov.

<sup>4</sup> Percentuálny podiel jedincov s protilátkami ≥ 5 EU/ml pre PT, ≥ 3 EU/ml pre FHA a PRN a ≥ 17 EU/ml pre FIM pre 3-ročné sledovanie; ≥ 4 EU/ml pre PT, FIM a PRN a ≥ 3 EU/ml pre FHA pre 5-ročné a 10-ročné sledovanie.

*Imunogenicitu u predtým neočkovaných osôb alebo u osôb s neznámou schémou očkovania*

Po podaní jednej dávky REPEVAXU (Tdap-IPV; obsahujúcej rovnaké množstvá antigénov tetanu, záškrtu a čierneho kašľa ako ADACEL) 330 dospelým vo veku ≥ 40 rokov, ktorí nedostali žiadnu vakcínu s obsahom zložiek proti záškrtu a tetanu posledných 20 rokov:

- ≥ 95,8 % dospelých bolo séropozitívnych (≥ 5 EU/ml) na protilátky proti všetkým pertusovým antigénom obsiahnutým vo vakcíne,
- 82,4 % a 92,7 % malo séroprotektívne hladiny protilátok proti záškrtu pri prahovej hodnote ≥ 0,1 a ≥ 0,01 IU/ml, v uvedenom poradí,
- 98,5 % a 99,7 % malo séroprotektívne hladiny protilátok proti tetanu pri prahovej hodnote ≥ 0,1 a ≥ 0,01 IU/ml, v uvedenom poradí,
- a ≥ 98,8 % malo séroprotektívne hladiny protilátok proti detskej obrne (typy 1, 2 a 3) pri prahovej hodnote riedenia ≥ 1:8.

Po podaní dvoch ďalších dávok vakcíny s obsahom zložiek proti záškrtu, tetanu a detskej obrne 316 jedincov, jeden a šesť mesiacov po prvej dávke, boli miery séroprotektie proti záškrtu 94,6 % a 100 % (≥ 0,1 a ≥ 0,01 IU/ml, v uvedenom poradí), proti tetanu 100 % (≥ 0,1 IU/ml) a proti detskej obrne (typy 1, 2 a 3) 100 % (riedenie ≥ 1:8).

### Imunogenicita po opakovanom očkovaní

Hodnotila sa imunogenicita ADACELU po preočkovaní po 10 rokoch od poslednej dávky ADACELU alebo ADACELU POLIO. Jeden mesiac po očkovaní dosiahlo  $\geq 98,5$  % účastníkov štúdie séroprotektívne hladiny protilátok ( $\geq 0,1$  IU/ml) pre diftériu a tetanus a  $\geq 84$  % dosiahlo posilnenú odpoveď na pertusové antigény. (Posilnená odpoveď na pertusis bola definovaná ako koncentrácia protilátok po očkovaní, ktorá bola rovná alebo väčšia ako 4-násobok LLOQ, ak hladina pred očkovaním bola  $< \text{LLOQ}$ ;  $\geq 4$ -násobok hladiny pred očkovaním, ak táto bola  $\geq \text{LLOQ}$  ale  $< 4$  krát LLOQ; alebo  $\geq 2$ -násobok hladiny pred očkovaním, ak táto bola  $\geq 4$  krát LLOQ).

Na základe nadväznej sérologie a údajov o preočkovaní, možno použiť namiesto dT očkovacej látky na posilnenie imunity proti pertussis, ako doplnok k diftérii a tetanu.

### Imunogenicita u tehotných žien

Odpovede v podobe tvorby protilátok proti čiernemu kašľu u tehotných žien sú vo všeobecnosti podobné odpovediam pozorovaným u žien, ktoré nie sú tehotné. Očkovanie počas druhého alebo tretieho trimestra tehotenstva je optimálne pre transfer protilátok do vyvíjajúceho sa plodu.

### Imunogenicita proti čiernemu kašľu u dojčiat (<3 mesiace) narodených ženám zaočkovaným počas tehotenstva

Údaje z 2 publikovaných randomizovaných kontrolovaných skúšaní preukázali vyššie koncentrácie pertusových protilátok pri narodení a vo veku 2 mesiacov (t.j. pred začatím základného očkovania) u dojčiat žien, ktoré boli počas tehotenstva očkované ADACELOM POLIO, v porovnaní so ženami, ktoré neboli počas tehotenstva očkované proti pertussis.

V prvej štúdií dostalo v 30. až 32. týždni tehotenstva 33 tehotných žien ADACEL POLIO a 15 dostalo placebo v podobe fyziologického roztoku. Geometrický priemer koncentrácií (GMC, geometric mean concentrations) uvádzaný v EU/ml pre protilátky proti čiernemu kašľu pre antigény PT, FHA, PRN a FIM u dojčiat očkovaných žien bol 68,8; 234,2; 226,8 a 1867,0 v uvedenom poradí pri narodení a 20,6; 99,1; 75,7 a 510,4 v uvedenom poradí vo veku 2 mesiacov. V kontrolnej skupine dojčiat boli príslušné GMC 14,0; 25,1; 14,4 a 48,5 pri narodení a 5,3; 6,6; 5,2 a 12,0 vo veku 2 mesiacov. GMC pomer (ADACEL POLIO/kontrolovaná skupina) bol 4,9; 9,3; 15,8 a 38,5 v uvedenom poradí pri narodení a 3,9; 15,0; 14,6 a 42,5 v uvedenom poradí vo veku 2 mesiacov.

V druhej štúdií dostalo 134 tehotných žien ADACEL POLIO a 138 dostalo kontrolnú očkovaciu látku proti tetanu a záškrtu, priemerne v 34,5. gestačnom týždni. GMC (EU/ml) pre protilátky proti čiernemu kašľu pre antigény PT, FHA, PRN a FIM u dojčiat očkovaných žien bol 54,2; 184,2; 294,1 a 939,6 v uvedenom poradí pri narodení a 14,1; 51,0; 76,8 a 220,0 v uvedenom poradí vo veku 2 mesiacov. V kontrolovanej skupine dojčiat boli príslušné GMC 9,5; 21,4; 11,2 a 31,5 v uvedenom poradí pri narodení a 3,6; 6,1; 4,4 a 9,0 v uvedenom poradí vo veku 2 mesiacov. GMC pomer (ADACEL POLIO/kontrolná skupina) bol 5,7; 8,6; 26,3 a 29,8 v uvedenom poradí pri narodení a 3,9; 8,4; 17,5 a 24,4 v uvedenom poradí vo veku 2 mesiacov.

Tieto vyššie koncentrácie protilátok poskytujú pasívnu imunitu proti čiernemu kašľu u dojčiat počas prvých 2 až 3 mesiacov života, ako bolo preukázané v observačných štúdiách účinnosti.

### Imunogenicita u dojčiat a batoliat narodených ženám zaočkovaným počas tehotenstva

U dojčiat žien, ktoré boli zaočkované ADACELOM alebo ADACELOM POLIO počas tehotenstva, bola hodnotená imunogenicita bežného očkovania dojčiat v niekoľkých publikovaných štúdiách. Údaje o odpovedi dojčiat na čierny kašeľ a nepertusové antigény boli hodnotené počas prvého roka života.

Materské protilátky získané z očkovania ADACELOM alebo ADACELOM POLIO v tehotenstve môžu byť spojené s potlačením imunitnej odpovede dojčiat na aktívnu imunizáciu proti čiernemu kašľu. Na základe aktuálnych epidemiologických štúdií, nemá tento útlm klinický význam.

Údaje z niekoľkých štúdií nepreukázali žiaden klinicky relevantný útlm z očkovania tehotných ADACELOM alebo ADACELOM POLIO, ani potlačenie imunitnej odpovede dojčiat alebo batoliat na záškrt, tetanus, *Haemophilus influenzae* typ b, inaktívovaný poliovírus alebo pneumokokové antigény.

*Účinnosť proti čiernemu kašľu u dojčiat narodených ženám zaočkovaným počas tehotenstva*  
Účinnosť očkovacej látky v prvých 2 – 3 mesiacoch života dojčiat narodených ženám očkovaným proti čiernemu kašľu počas tretieho trimestra tehotenstva bola hodnotená v 3 observačných štúdiách. Celková účinnosť je > 90%.

**Tabuľka 5: Účinnosť očkovacej látky (VE, vaccine effectiveness) proti čiernemu kašľu u dojčiat narodených matkám očkovaným počas tehotenstva ADACELOM POLIO alebo ADACELOM v 3 retrospektívnych štúdiách.**

Miesto štúdie	Očkovacia látka	VE (95 % CI)	Metóda odhadu účinnosti očkovacej látky	Doba sledovania dojčiat
UK	ADACEL POL IO	93 % (81, 97)	neporovnaná kontrola prípadu	2 mesiace
US	ADACEL*	91,4 % (19,5, 99,1)	kohortný regresný model	2 mesiace
UK	ADACEL POL IO	93 % (89, 95)	screening (pokrytie prípadu)	3 mesiace

\* Približne 99 % žien bolo očkovaných ADACELOM

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnotenie farmakokinetických vlastností sa pre očkovacie látky nevyžaduje.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podaní a toxicity počas gravidity, štúdií zameraných na embryonálny/fetálny vývin, pôrod a postnatálny vývin, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Fenoxyetanol  
Voda na injekciu

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa ADACEL nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2°C – 8°C).

**Neuchovávajú sa v mrazničke.** Zlikvidujte očkovaciu látku, ktorá bola zmrznutá.

Uchovávajúte injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Údaje o stabilite naznačujú, že zložky vakcíny sú stabilné pri teplote do 25°C počas 72 hodín. Po uplynutí tohto času sa má ADACEL použiť alebo zlikvidovať. Tieto údaje sú určené na usmernenie zdravotníckych pracovníkov iba v prípade dočasnej teplotnej odchýlky.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

0,5 ml suspenzie naplnenej v injekčnej striekačke (sklo) s piestovou zátkou (bromobutylový elastomér), bez ihly, s ochranným krytom (gumová zmes) – veľkosť balenia 1 alebo 10 kusov.

0,5 ml suspenzie naplnenej v injekčnej striekačke (sklo) s piestovou zátkou (bromobutylový elastomér), s ochranným krytom (gumová zmes) a s 1 alebo 2 samostatnými ihlami – veľkosť balenia 1 alebo 10 kusov.

Ochranné kryty naplnených injekčných striekačiek obsahujú derivát prírodnej latexovej gummy.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Návod na použitie

Lieky na parenterálne použitie je potrebné pred podaním opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia. V prípade, ak spozorujete niektoré z uvedených, očkovaciu látku zlikvidujte.

Normálny vzhľad očkovacej látky je homogénna biela zakalená suspenzia, ktorá môže počas uchovávania sedimentovať. Pred podaním očkovacej látky je potrebné injekčnú striekačku dôkladne pretrepať, aby bola suspenzia homogénne rozptýlená.

Pre samostatné striekačky bez ihly, injekčná ihla sa má pevne nasadiť na koniec naplnenej injekčnej striekačky a pootočiť o 90 stupňov.

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Na injekčné ihly sa nesmú opakovane nasadzovať ochranné kryty.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

59/0352/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2023/00065-ZME

Dátum prvej registrácie: 22.júla 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15.februára 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024