

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adacel Polio injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) a poliomyelitidě (inaktivovaná), (adsorbovaná, se sníženým obsahem antigenů)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

| | |
|--|-------------------------------------|
| Diphtheriae anatoxinum | minimálně 2 IU ¹ (2 Lf) |
| Tetani anatoxinum | minimálně 20 IU ¹ (5 Lf) |
| Pertusové antigeny: | |
| Pertussis anatoxinum | 2,5 mikrogramů |
| Pertussis haemagglutininum filamentosum | 5 mikrogramů |
| Pertactinum | 3 mikrogramy |
| Fimbriae, typi 2 et 3 | 5 mikrogramů |
| Virus poliomyelitidis (inactivatum) ² | |
| typus 1 (Mahoney) | 29 D jednotek antigenů ³ |
| typus 2 (MEF1) | 7 D jednotek antigenů ³ |
| typus 3 (Saukett) | 26 D jednotek antigenů ³ |
| Adsorbováno na fosforečnan hlinitý | 1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺) |

¹ Jako spodní hranice intervalu spolehlivosti ($p = 0,95$) aktivity měřené podle testu popsáno v Evropském lékopisu.

² Kultivováno na Vero buňkách.

³ Tato množství antigenů jsou úplně stejná jako ta, která byla dříve vyjádřena jako 40-8-32 D jednotek antigenů pro virus typu 1, 2 a 3, při měření jinou vhodnou imunochemickou metodou.

Vakcína Adacel Polio může obsahovat stopy formaldehydu, glutaraldehydu, streptomycinu, neomycinu, polymyxinu B a hovězího sérového albuminu, které se používají během výrobního procesu (viz bod 4.3 a 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína Adacel Polio má vzhled stejnoměrně zakalené bílé suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Indikace vakcíny Adacel Polio (Tdap-IPV):

Aktivní imunizace proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě u osob od 3 let věku jako posilovací dávka (booster) po základním očkování.

Pasivní ochrana proti pertusi v raném dětství po imunizaci matky během těhotenství (viz body 4.2, 4.6 a 5.1).

Vakcína Adacel Polio se má používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna dávka 0,5 ml je doporučena pro všechny indikované věkové skupiny.

U dospívajících a dospělých s neznámým nebo nekompletním statusem vakcinace proti difterii nebo tetanu může být podána jedna dávka vakcíny Adacel Polio jako část vakcinační série k ochraně proti pertusi a poliomyelitidě a ve většině případů též proti tetanu a difterii. K optimalizaci ochrany proti onemocnění může být za měsíc podána jedna dodatečná dávka vakcíny proti difterii a tetanu (dT), následovaná třetí dávkou vakcíny proti difterii nebo dT 6 měsíců po první dávce (viz bod 5.1). Počet dávek a intervaly mezi dávkami mají být stanoveny podle místních doporučení.

Vakcínu Adacel Polio lze použít k opakované vakcinaci v 5- až 10letých intervalech pro posílení imunity proti difterii, tetanu a pertusi (viz bod 5.1).

Vakcína Adacel Polio může být na základě oficiálních doporučení podána samostatně nebo současně s imunoglobulinem proti tetanu při ošetření poranění, u kterých hrozí infekce tetanem.

Vakcína Adacel Polio může být aplikována těhotným ženám během druhého nebo třetího trimestru z důvodu zajištění pasivní ochrany kojenců proti pertusi (viz body 4.1, 4.6 a 5.1).

Způsob podání

Jednorázová injekce jedné dávky (0,5 ml) vakcíny Adacel Polio se má podávat intramuskulárně. Vakcína má být podána přednostně do deltového svalu.

Vakcína Adacel Polio se nemá podávat do gluteální oblasti; nemá se podávat intradermálně nebo subkutánně (ve výjimečných případech lze zvážit subkutánní podání, viz bod 4.4).

Opatření před zacházením nebo podáním léčivého přípravku

Pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Vakcína Adacel Polio se nesmí podávat osobám se známou hypersenzitivitou
 - na vakcíny proti difterii, tetanu, pertusi nebo poliomyelitidě
 - na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
 - na kteroukoli reziduální látku pocházející z výrobního procesu (formaldehyd, glutaraldehyd, streptomycin, neomycin, polymyxin B a hovězí sérový albumin), která může být přítomná v nedetekovatelném stopovém množství.
- Vakcína Adacel Polio se nesmí podávat osobám, u nichž se vyskytla encefalopatie neznámého původu do 7 dnů po předchozí imunizaci vakcínou obsahující pertusovou složku.
- Podobně jako u jiných vakcín i očkování vakcínou Adacel Polio má být odloženo u osob s akutním závažným horečnatým onemocněním. Mírné infekční onemocnění (např. mírná infekce horních cest dýchacích) není kontraindikací.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vakcína Adacel Polio se nesmí používat k základnímu očkování.

Pokud jde o interval mezi posilovací (booster) dávkou vakcíny Adacel Polio a předchozími booster dávkami vakcín proti difterii a/nebo tetanu, je třeba obecně postupovat podle oficiálních doporučení. Klinické údaje u dospělých prokázaly, že nebyl klinicky významný rozdíl v míře nežádoucích účinků spojených s podáním vakcíny Adacel Polio po 4 týdnech ve srovnání s podáním po nejméně 5 letech od předchozí dávky vakcíny obsahující tetanickou a difterickou složku.

Před vakcinací

Vakcinaci má předcházet posouzení anamnézy pacienta (zejména s ohledem na předchozí očkování a možné nežádoucí účinky). Podání vakcíny Adacel Polio musí být pečlivě zváženo u osob, u nichž se v minulosti vyskytla závažná nebo těžká reakce do 48 hodin po předchozí injekci vakcíny obsahující podobné komponenty.

Podobně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být pro případ, kdy se po podání vakcíny vyvine vzácná anafylaktická reakce, vždy okamžitě dostupná odpovídající lékařská péče a dohled.

Pokud po předchozí aplikaci vakcíny obsahující tetanový toxoid došlo do 6 týdnů od aplikace ke vzniku syndromu Guillain-Barré, má být rozhodnutí o dalším podání jakékoli vakcíny s obsahem tetanového toxoidu, včetně vakcíny Adacel Polio, založeno na pečlivém posouzení potenciálních přínosů a možných rizik.

Vakcína Adacel Polio se nesmí podávat osobám s progresivní nebo nestabilní neurologickou poruchou, epilepsií, která není dostatečně kontrolována léčbou, nebo pacientům s progresivní encefalopatií, dokud není stanoven léčebný režim a není dosaženo stabilizace stavu.

Míra a závažnost nežádoucích účinků u příjemců tetanového toxoidu je ovlivněna počtem předchozích dávek a hladinou již přítomných antitoxinů.

Imunogenita vakcíny může být snížena imunosupresivní léčbou nebo imunodeficitem. Pokud to lze, doporučuje se odložit vakcinaci na dobu po ukončení takového onemocnění nebo léčby. Avšak vakcinace osob infikovaných virem HIV nebo osob s chronickým imunodeficitem, jako je AIDS, se doporučuje, i přestože jejich protilátková odpověď může být omezená.

Opatření před použitím

Nepodávejte intravaskulárně nebo intradermálně.

Intramuskulární injekce má být podávána s opatrností pacientům na antikoagulační terapii nebo pacientům s poruchami krevní srážlivosti vzhledem k riziku krvácení. V těchto situacích lze i na základě oficiálních doporučení zvážit podání vakcíny Adacel Polio hlubokou subkutánní injekcí, i přes riziko zvýšeného výskytu lokálních reakcí.

Po nebo dokonce před podáním injekčních vakcín, včetně vakcíny Adacel Polio, se může vyskytnout synkopa (mdloba). Mají být zavedeny postupy, které by zabránily poranění při pádu a zvládly reakce spojené se synkopou.

Další upozornění

Podobně jako u jiných vakcín nemusí být ochranná imunitní odpověď vyvolána u všech očkovanych (viz bod 5.1).

U všech adsorbovaných vakcín může dojít ke vzniku přetrvávajícího nodulu v místě injekce, zejména pokud je vakcína aplikována do povrchových vrstev podkožní tkáně.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pomocné látky se známým účinkem

Vakcína Adacel Polio obsahuje 1,01 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 0,5ml dávce. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě výsledků klinického hodnocení provedeného u osob ve věku 60 let a starších může být vakcína Adacel Polio podána souběžně s dávkou inaktivované vakcíny proti chřipce.

Vakcína Adacel Polio může být podána souběžně s dávkou vakcíny proti hepatitidě typu B.

Vakcína Adacel Polio může být podána současně s dávkou rekombinantní vakcíny proti lidskému papilomaviru, aniž by došlo k významné interferenci v protilátkové odpovědi na kteroukoli složku některé z vakcín. V souběžné skupině však byl pozorován trend k nižším průměrným titrům protilátek proti lidskému papilomaviru (anti-HPV GMT). Klinický význam tohoto pozorování není znám. Vychází to z výsledků klinického hodnocení, ve kterém byla podána vakcína Adacel Polio souběžně s první dávkou vakcíny Gardasil (viz bod 4.8).

Injekce musí být podány do odlišných končetin. Nebyly provedeny studie hodnotící interakce s jinými vakcínami, biologickými přípravky nebo léčivými přípravky. Avšak v souladu s běžně přijímanými imunizačními doporučeními pro vakcinaci může být vakcína Adacel Polio, jako inaktivovaný přípravek, podána souběžně s jinými vakcínami nebo imunoglobuliny do odlišného místa vpichu.

V případě imunosupresivní terapie viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vakcínu Adacel Polio lze podat těhotným ženám během druhého nebo třetího trimestru v souladu s oficiálními doporučeními (viz bod 4.2).

Údaje o bezpečnosti ze 4 randomizovaných kontrolovaných studií (310 těhotenství), 1 prospektivní observační studie (546 těhotenství), 5 retrospektivních observačních studií (124 810 těhotenství) a z pasivního sledování žen, které dostaly vakcínu Adacel Polio nebo Adacel [Tdap; obsahující stejné množství antigenů tetanu, difterie a pertuse jako vakcína Adacel Polio] během druhého nebo třetího trimestru, neprokázaly nežádoucí účinky na těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence související s očkováním. Stejně jako u jiných inaktivovaných vakcín se neočekává, že by očkování vakcínou Adacel Polio během kteréhokoli trimestru poškodilo plod.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Informace o imunitní odpovědi na vakcinaci během těhotenství a její účinnost při prevenci pertuse u kojenců jsou k nalezení v bodě 5.1.

Kojení

Účinky podávání vakcíny Adacel Polio v období kojení nebyly hodnoceny. Nicméně, vzhledem k tomu, že vakcína Adacel Polio obsahuje anatoxiny nebo inaktivované antigeny, riziko pro kojené děti

se nepředpokládá. Poměr prospěchu a rizika podávání vakcíny Adacel Polio kojícím ženám má být zdravotnickými pracovníky pečlivě zváženo.

Fertilita

Vakcína Adacel Polio nebyla hodnocena ve studiích fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vakcína Adacel Polio nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byla vakcína Adacel Polio podána celkem 1 384 osobám, včetně 390 dětí ve věku od 3 do 6 let a 994 dospívajících a dospělých. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po vakcinaci zahrnovaly lokální reakce v místě injekce (bolest, zarudnutí a otok). Tyto známky a příznaky byly zpravidla mírné a vyskytly se do 48 hodin po vakcinaci (nežádoucí účinky byly pozorovány během 24 hodin až 7 dnů po očkování u dětí ve věku 3 až 6 let). Všechny odezněly bez následků.

U dospívajících byla tendence k vyšší míře lokálních a systémových účinků než u dospělých. U obou věkových skupin byla bolest v místě injekce nejčastějším nežádoucím účinkem.

Lokální nežádoucí účinky s pozdním nástupem (tj. lokální nežádoucí účinek, který se projeví nebo dojde ke zvýšení jeho závažnosti za 3 až 14 dní po očkování), jako je bolest, erytém a otok v místě injekce, se projeví u méně než 1,2 %. Nejvíce hlášených nežádoucích účinků se objevilo během 24 hodin po očkování.

V klinické studii s 843 zdravými dospívajícími chlapci a dívkami ve věku od 11 do 17 let bylo po podání první dávky vakcíny Gardasil souběžně s vakcínou Adacel Polio hlášeno více případů otoku v místě injekce a bolesti hlavy. Pozorované rozdíly byly < 10% a u většiny subjektů byly hlášené nežádoucí účinky mírné až střední intenzity.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence na základě následující konvence:

| | |
|--------------|---|
| Velmi časté | ($\geq 1/10$) |
| Časté | ($\geq 1/100$ až < $1/10$) |
| Méně časté | ($\geq 1/1\ 000$ až < $1/100$) |
| Vzácné | ($\geq 1/10\ 000$ až < $1/1\ 000$) |
| Velmi vzácné | (< $1/10\ 000$), včetně jednotlivých případů |
| Není známo | z dostupných údajů nelze určit |

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a další nežádoucí účinky, které byly spontánně hlášeny po celosvětovém uvedení vakcíny Adacel Polio na trh. Nežádoucí účinky u dětí byly shromážděny z klinických studií provedených u dětí ve věku 3 až 5 let a 5 až 6 let. Uvedena je nejvyšší frekvence z obou studií. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky jsou po uvedení na trh hlášeny dobrovolně z populace neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich frekvenci nebo prokázat příčinnou souvislost s očkováním. Proto je kategorie jejich frekvence uvedena jako „Není známo“.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky ze studií a celosvětových zkušeností po uvedení přípravku na trh

| Třídy orgánových systémů | Frekvence výskytu | Děti od 3 do 6 let | Dospívající a dospělí |
|--|-------------------|---|--------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Není známo | Lymfadenopatie* | |
| Poruchy imunitního systému | Není známo | Anafylaktické reakce, jako je kopřivka, edém obličeje a dyspnoe* | |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | | Bolest hlavy |
| | Časté | Bolest hlavy | |
| | Není známo | Záchvaty křečí, vazovagální synkopa, Guillain-Barré syndrom, obrna lícního nervu, myelitida, brachiální neuritida, přechodná parestezie/hypestezie očkované končetiny, závratě* | |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Průjem | Nauzea |
| | Časté | Zvracení, nauzea | Průjem, zvracení |
| | Není známo | Bolest břicha | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Časté | Vyrážka | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Velmi časté | | Artralgie/otok kloubu, myalgie |
| | Časté | Artralgie/otok kloubu | |
| | Není známo | Bolest očkované končetiny* | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | Únava/astenie, horečka† | Únava/astenie, třesavka |
| | | Bolest v místě injekce, otok v místě injekce, erytém v místě injekce | |
| | Časté | Podrážděnost, dermatitida v místě injekce, podlitina v místě injekce, pruritus v místě injekce | Horečka† |
| | Není známo | Malátnost§, bledost*, rozsáhlý otok končetiny‡, indurace v místě injekce* | |

* Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh

† Horečka byla měřena jako teplota $\geq 37,5$ °C u dětí a jako teplota ≥ 38 °C ve skupině dospívajících a dospělých.

‡ Viz bod c)

§ Byla pozorována s frekvencí velmi časté u dospívajících a dospělých ve studiích s vakcínou Adacel (Tdap komponenta vakcíny Adacel Polio); obsahující stejné množství antigenů difterie, tetanu a pertuse)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Po aplikaci vakcíny Adacel Polio byl hlášen rozsáhlý otok končetiny, který se může rozšířit z místa injekce za jeden nebo oba klouby, je často spojen s erytémem a někdy s puchýři. Většina těchto reakcí se objevila během 48 hodin po očkování a spontánně odezněla v průměru během 4 dnů bez následků.

Zdá se, že riziko závisí na počtu předchozích dávek d/DTaP vakcín a je vyšší po 4. a 5. dávce.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil vakcíny Adacel Polio u 390 dětí ve věku od 3 do 6 let, jak je uveden v tabulce 1, je odvozen ze dvou klinických studií:

- V klinické studii bylo 240 dětí prvně očkováno ve věku 3, 5 a 12 měsíců vakcínou DTaP bez další dávky ve druhém roce života. Tyto děti dostaly vakcínu Adacel Polio ve věku 5 až 6 let.
- 150 dětí bylo prvně očkováno ve věku 2, 3 a 4 měsíce vakcínou DTwP (bez další dávky ve druhém roce života) a dostaly vakcínu Adacel Polio ve věku 3 až 5 let.

V obou studiích byl výskyt většiny systémových nežádoucích účinků během 7 až 10 dnů po očkování méně než 10%. Pouze horečka ($\geq 37,5$ °C) a únava byly hlášeny u více než 10 % subjektů ve věku 3 až 6 let. Kromě toho byla podrážděnost hlášena u více než 10 % subjektů ve věku 3 až 5 let (Viz tabulka 1).

Přechodný závažný otok očkované horní končetiny byl hlášen u <1 % dětí ve věku 5 až 6 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neuplatňuje se.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinace bakteriálních a virových vakcín. Vakcíny proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě.

ATC kód: J07CA02

Klinické studie

Imunitní odpovědi dětí ve věku od 3 do 6 let, dospívajících a dospělých pozorované jeden měsíc po očkování vakcínou Adacel Polio jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulka 2: Imunitní odpovědi 4 týdny po očkování vakcínou Adacel Polio

| Protilátka | Kritérium | Děti ve věku 3-5 let ¹ (n = 148) | Děti ve věku 5-6 let ² (n = 240) | Dospělí a dospívající ³ (n = 994) |
|--|------------|--|--|---|
| Difterie (SN, IU/ml) | $\geq 0,1$ | 100% | 99,4% | 92,8% |
| Tetanus (ELISA, IU/ml nebo EU/ml) ⁴ | $\geq 0,1$ | 100% | 99,5% | 100% |
| Pertuse (ELISA, EU/ml) | | | | |
| Pertusový toxoid | | 99,3% | 91,2% | 99,7% |
| Filamentózní hemaglutinin | $\geq 5^5$ | 99,3% | 99,1% | 99,9% |
| Pertaktin | | 100% | 100% | 99,6% |
| Fimbriae, typ 2 a 3 | | 100% | 99,5% | 99,8% |
| IPV (SN, titr) | | | | |
| Typ 1 | $\geq 1:8$ | 100% | 100% | 99,9% |
| Typ 2 | | 100% | 100% | 100% |
| Typ 3 | | 100% | 100% | 100% |

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: jednotky ELISA; IPV: inaktivovaná vakcína proti obrně; IU: mezinárodní jednotky; n: počet účastníků, kteří dostali Adacel Polio; SN: séroneutralizace.

¹ Studie U01-Td5I-303 a U02-Td5I-402 byly provedeny ve Velké Británii u dětí, které byly dříve ve věku 2, 3 a 4 měsíců očkovány DTwP a OPV. Studie U01-Td5I-303 zahrnovala děti ve věku 3,5-5 let. Studie U02-Td5I-402 zahrnovala děti ve věku 3 až 3,5 let.

² Studie Sweden 5.5 byla provedena u švédských dětí ve věku 5–6 let, které byly ve věku 3, 5 a 12 měsíců očkovány DTaP a IPV.

³ Studie TD9707 a TD9809 byly provedeny v Kanadě. Studie TD9707 zahrnovala dospívající ve věku 11-17 let a dospělé ve věku 18-64 let. Studie TD9809 zahrnovala dospívající ve věku 11-14 let.

⁴ Jednotky tetanu se lišily podle testovací laboratoře. Výsledky byly v IU/ml u studie Sweden 5,5 a v EU/ml u ostatních studií.

⁵ Hladiny protilátek ≥ 5 EU/ml byly považovány za možné náhradní markery ochrany proti pertusi podle Storsaeter J. et al, Vaccine 1998;16:1907-16.

Použití vakcíny Adacel Polio u dětí ve věku od 3 do 6 let je založeno na studiích, ve kterých byla vakcína Adacel Polio podávána jako čtvrtá dávka (první posilovací dávka) vakcín proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě. Robustní imunitní odpovědi byly pozorovány po podání jedné dávky vakcíny Adacel Polio u dětí očkovaných v dětství buď celobuněčnou vakcínou proti pertusi (DTwP) a OPV (studie ve Velké Británii; ve věku 3–5 let) nebo acelulární vakcínou proti pertusi (DTaP) a IPV (švédská studie; ve věku 5-6 let).

Ukázalo se, že bezpečnost a imunogenita vakcíny Adacel Polio u dospělých a dospívajících je srovnatelná s bezpečností a imunogenitou pozorovanou u jedné posilovací dávky adsorbovaných vakcín Td nebo TdPolio, které obsahují podobná množství toxoidů tetanu a difterie a inaktivovaných poliiovirů typu 1, 2 a 3. Nižší odpověď na toxoid difterie pravděpodobně reflektovala zařazení některých účastníků studie s nejistou nebo nekompletní očkovací anamnézou.

Sérologické koreláty ochrany proti pertusi nebyly dosud stanoveny. Na základě porovnání údajů ze studií hodnotících účinnost vakcíny proti pertusi Sweden I provedených v letech 1992 až 1996, kde byla prokázána 85% ochranná účinnost proti onemocnění pertusí po základním očkování pediatrickou vakcínou DTaP s acelulární vakcínou proti pertusi od společnosti Sanofi Pasteur, lze usoudit, že vakcína Adacel Polio navodila v klinických testech ochrannou imunitní odpověď u dětí, dospívajících a dospělých.

Perzistence protilátek

Pivovní studie provedené s vakcínou Adacel poskytly následná sérologická data po 3, 5 a 10 letech u jedinců dříve imunizovaných jednotlivou posilovací (booster) dávkou vakcíny Adacel. Přetrvávání séroprotektivity proti difterii a tetanu a séropozitivity na pertusi jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: Míra (%) perzistence séroprotekce/séropozitivity u dětí, dospívajících a dospělých po 3, 5 a 10 letech následujících po podání dávky vakcíny Adacel (Tdap komponenta vakcíny Adacel Polio) (PPI populace¹)

| | | Děti (4-6 let) ² | | | Dospívající (11-17 let) ³ | | | | Dospělí (18-64 let) ³ | | |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------|-----------|---|--------|-----------|-----------|-------------------------------------|-------|--------|
| Doba od dávky Adacel | | 5 let | 3 roky | 5 let | 10 let | 3 roky | 5 let | 10 let | 3 roky | 5 let | 10 let |
| Účastníci | | n=128-150 | n=300 | n=204-206 | n=28-39 | n=292 | n=237-238 | n=120-136 | | | |
| Protilátka | | % séroprotekce/séropozitivita | | | | | | | | | |
| Difterie (SN, IU/ml) | ≥ 0,1 | 86,0 | 97,0 | 95,1 | 94,9 | 81,2 | 81,1 | 84,6 | | | |
| | ≥ 0,01 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 95,2 | 93,7 | 99,3 | | | |
| Tetanus (ELISA, IU/ml) | ≥ 0,1 | 97,3 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 99,0 | 97,1 | 100,0 | | | |
| Pertuse (ELISA, EU/ml) | Séropozitivita ⁴ | | | | | | | | | | |
| PT | | 63,3 | 97,3 | 85,4 | 82,1 | 94,2 | 89,1 | 85,8 | | | |
| FHA | | 97,3 | 100,0 | 99,5 | 100,0 | 99,3 | 100,0 | 100,0 | | | |
| PRN | | 95,3 | 99,7 | 98,5 | 100,0 | 98,6 | 97,1 | 99,3 | | | |
| FIM | | 98,7 | 98,3 | 99,5 | 100,0 | 93,5 | 99,6 | 98,5 | | | |

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: jednotky ELISA; IU: mezinárodní jednotky; n: počet účastníků s dostupnými údaji; PPI: imunogenita podle protokolu; SN: séroneutralizace.

¹Způsobilí účastníci, pro které byly k dispozici údaje týkající se imunogenity pro alespoň jednu protilátku ve stanoveném čase.

² Studie Td508 byla provedena v Kanadě u dětí ve věku 4–6 let.

³ Studie Td506 byla provedena ve Spojených státech u dospívajících ve věku 11-17 let a dospělých ve věku 18-64 let.

⁴ Procento účastníků s protilátkami ≥ 5 EU/ml pro PT, ≥ 3 EU/ml pro FHA a PRN a ≥ 17 EU/ml pro FIM po 3letém sledování; ≥ 4 EU/ml pro PT, PRN a FIM a ≥ 3 EU/ml pro FHA po 5letém a 10letém sledování.

Následné studie prováděné s vakcínou Adacel Polio poskytují sérologické údaje po 1, 3, 5 a 10 letech u jedinců dříve imunizovaných jednou posilovací dávkou vakcíny Adacel Polio. Perzistence séroprotekce proti difterii a tetanu, séropozitivita na pertusi a séroprotektivní hladiny protilátek (ředění ≥1:8) proti každému polioviru (typy 1, 2 a 3) jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4: Míra (%) perzistence séroprotekce/séropozitivity u dětí, dospívajících a dospělých po 1, 3, 5 a 10 letech následujících po podání dávky vakcíny Adacel Polio (ITT populace¹)

| | | Děti (3.5-5 let) ² | | | Dospívající (11-17 let) ² | | | | Dospělí (18-64 let) ² | | | |
|----------------------------|--------|----------------------------------|--------|---------|---|--------|-------|----------|-------------------------------------|-----------|-------|---------|
| Doba od dávky Adacel Polio | | 1 rok | 3 roky | 5 let | 1 rok | 3 roky | 5 let | 10 let | 1 rok | 3 roky | 5 let | 10 let |
| Účastníci | | n=36-37 | n=36 | n=38-48 | n=6-4 | n=117 | n=108 | n=97-107 | n=3-2 | n=135-136 | n=127 | n=67-79 |
| Protilátka | | % séroprotekce/séropozitivita | | | | | | | | | | |
| Difterie (SN, IU/ml) | ≥ 0,1 | 89,2 | 72,2 | 75,0 | 71,9 | 85,2 | 77,1 | 68,5 | 62,5 | 55,6 | 35,2 | 32,9 |
| | ≥ 0,01 | 100 | 100 | 100 | 100 | 99,1 | 96,2 | 99,1 | 90,6 | 91,9 | 79,2 | 84,8 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Tetanus (ELISA, IU/ml) | ≥ 0.1 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 97,2 | 100 | 97,8 | 98,4 | 93,7 |
| Pertuse (ELISA, EU/ml) | Séropozitivita ^{3,4} | | | | | | | | | | | |
| PT | | 89,2 | 61,1 | 55,3 | 98,4 | 96,6 | 99,1 | 87,6 | 100 | 97,1 | 97,6 | 91,0 |
| FHA | | 100 | 94,4 | 100 | 100 | 99,1 | 99,1 | 98,1 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| PRN | | 97,3 | 91,7 | 95,7 | 100 | 99,1 | 100 | 88,8 | 100 | 99,3 | 98,4 | 93,7 |
| FIM | | 100 | 100 | 95,7 | 98,4 | 98,3 | 98,1 | 100 | 93,8 | 94,1 | 93,7 | 98,7 |
| IPV (SN, titr) | | | | | | | | | | | | |
| Type 1 | ≥ 1:8 | 100 | 100 | 97,9 | 98,4 | 100 | 100 | NA | 100 | 100 | 100 | NA |
| Type 2 | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | NA | 100 | 100 | 100 | NA |
| Type 3 | | 100 | 97,2 | 95,7 | 98,4 | 100 | 98,2 | NA | 100 | 100 | 100 | NA |

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: jednotky ELISA; IPV: inaktivovaná vakcína proti obrně, ITT: záměr k léčbě; IU: mezinárodní jednotky; n: počet účastníků s dostupnými údaji; NA: neanalyzováno; SN: séroneutralizace.

¹ITT populace: Studie U01-Td5I-303-LT: Způsobilí účastníci, pro které byly k dispozici údaje týkající se imunogenity pro alespoň jednu protilátku ve stanoveném čase a v 5. roce. Studie TD9707-LT: Způsobilí účastníci, pro které byly k dispozici údaje týkající se imunogenity pro alespoň jednu protilátku ve stanoveném čase.

²Studie U01-Td5I-303-LT prováděná ve Velké Británii u dětí ve věku 3,5-5 let; studie TD9707-LT prováděná v Kanadě u dospívajících ve věku 11-17 let a dospělých ve věku 18-64 let.

³Pro studii U01-Td5I-303-LT: procento účastníků s protilátkami ≥ 5 EU/ml pro PT, ≥ 3 pro FHA a ≥ 4 pro PRN a FIM po 1letém sledování; ≥ 4 EU/ml pro PT, FIM a PRN a ≥ 3 EU/ml pro FHA po 3letém a 5letém sledování.

⁴Pro studii TD9707-LT: procento účastníků s protilátkami ≥ 5 EU/ml pro PT, ≥ 3 EU/ml pro FHA a PRN a ≥ 17 EU/ml pro FIM po sledování v jakémkoli čase kromě 10 let; ≥ 4 EU/ml pro PT, FIM a PRN a ≥ 3 EU/ml pro FHA po 10letém sledování.

Imunogenita po opakovaném očkování

Imunogenita vakcíny Adacel po opakovaném očkování byla hodnocena 10 let po předchozí dávce vakcíny Adacel nebo Adacel Polio. Jeden měsíc po očkování dosahovalo ≥ 98,5 % účastníků studie séroprotektivních hladin protilátek (≥ 0,1 IU/ml) proti difterii a tetanu a ≥ 84 % dosáhlo posílení odpovědi na antigeny pertuse. (Pozitivní odpověď na posilovací dávku proti pertusi byla definována jako koncentrace protilátek po očkování, která je ≥ 4krát LLOQ (spodní mez kvantifikace), jestliže výchozí hladina před očkováním je < LLOQ; ≥ 4krát výchozí hladina protilátek, jestliže výchozí hladina byla ≥ LLOQ, ale < 4krát LLOQ; nebo ≥ 2krát výchozí hladina protilátek, jestliže výchozí hodnota byla ≥ 4krát LLOQ).

Na základě následných sérologických dat a dat z opakované vakcinace lze vakcínu Adacel Polio použít místo dT vakcíny nebo dT-IPV vakcíny na posílení imunity navíc proti pertusi vedle difterie a tetanu.

Imunogenita u neočkovaných osob

Po podání jedné dávky vakcíny Adacel Polio 330 dospělým ve věku ≥ 40 let, kteří nedostali žádnou vakcínu proti difterii a tetanu za posledních 20 let:

- ≥ 95,8 % dospělých bylo séropozitivních (≥ 5 IU/ml) na protilátky proti všem vakcínám obsahujícím pertusové antigeny,
- 82,4 % a 92,7 % bylo chráněno proti difterii s prahem ≥ 0,1 resp. ≥ 0,01 IU/ml,
- 98,5 % a 99,7 % bylo chráněno proti tetanu s prahem ≥ 0,1 resp. ≥ 0,01 IU/ml
- a ≥ 98,8 % bylo chráněno proti poliu (typy 1, 2 a 3) s prahem ředění ≥ 1:8.

Po podání dalších dvou dávek vakcíny obsahující difterii, tetanus a polio 316 subjektům jeden až šest měsíců po první dávce byla míra séroprotektce proti difterii 94,6 % a 100 % (≥ 0,1 resp. ≥ 0,01 IU/ml), proti tetanu 100 % (≥ 0,1 IU/ml) a 100 % proti poliu (typy 1, 2 a 3) (ředění ≥ 1:8) (viz tabulka 4).

Tabulka 5: Sérologický imunitní stav (séroprotektce/míra sérologické odpovědi a GMC/GMT) před vakcinací a po každé dávce 3dávkového očkovacího režimu zahrnujícího vakcínu Adacel Polio (dávka 1) následovanou 2 dávkami vakcíny REVAXIS 1 a 6 měsíců poté (dávka 2 a 3) u subjektů očkováných podle protokolu (FAS)

| Antigen | Kritérium | Před vakcinací | Po 1. dávce Adacel Polio | Po 2. dávce REVAXIS | Po 3. dávce REVAXIS |
|-----------------------------------|-----------|----------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| | | n=330 | n=330 | n=325 | n=316 |
| Difterie (SN, IU/ml) | GMC | 0,059 | 0,813 | 1,373 | 1,489 |
| | 95%CI | [0,046; 0,077] | [0,624; 1,059] | [1,100; 1,715] | [1,262; 1,757] |
| | ≥0,1 | 44,5 % | 82,4 % | 90,5 % | 94,6 % |
| | 95%CI | [39,1; 50,1] | [77,9; 86,4] | [86,7; 93,4] | [91,5; 96,8] |
| | ≥0,01 | 72,4 % | 92,7 % | 96,0 % | 100 % |
| | 95%CI | [67,3; 77,2] | [89,4; 95,3] | [93,3; 97,9] | [98,8; 100] |
| Tetanus (ELISA, IU/ml) | GMC | 0,48 | 6,82 | 7,60 | 5,46 |
| | 95%CI | [0,39;0,60] | [5,92;7,87] | [6,77;8,52] | [5,01;5,96] |
| | ≥0,1 | 81,2 % | 98,5 % | 100 % | 100 % |
| | 95%CI | [76,6; 85,3] | [96,5; 99,5] | [98,9; 100] | [98,8; 100] |
| | ≥0,01 | 92,4 % | 99,7 % | 100 % | 100 % |
| | 95%CI | [89,0; 95,0] | [98,3; 100] | [98,9; 100] | [98,8; 100] |
| Poliomyelitida (SN, 1/díl) | | | | | |
| Typ 1 | GMT | 162,6 | 2 869,0 | 2 320,2 | 1 601,9 |
| | 95%CI | [133,6; 198,0] | [2 432,9; 3 383,4] | [2 010,9; 2 677,0] | [1 425,4; 1 800,3] |
| | ≥8 | 93,3 % | 99,4 % | 100 % | 100 % |
| | 95%CI | [90,1; 95,8] | [97,8; 99,9] | [98,9; 100] | [98,8; 100] |
| Typ 2 | GMT | 164,5 | 3 829,7 | 3 256,0 | 2 107,2 |
| | 95%CI | [137,6;196,8] | [3 258,5;4 501,1] | [2 818,2;3 761,7] | [1 855,7;2 392,8] |
| | ≥8 | 95,5 % | 100 % | 100 % | 100 % |
| | 95%CI | [92,6; 97,4] | [98,9; 100] | [98,9; 100] | [98,8; 100] |
| Typ 3 | GMT | 69,0 | 5 011,4 | 3 615,6 | 2 125,8 |
| | 95%CI | [56,9; 83,6] | [4 177,4; 6 012,0] | [3 100,5; 4216,4] | [1 875,5; 2409,6] |
| | ≥8 | 89,1 % | 98,8 % | 99,7 % | 100 % |
| | 95%CI | [85,2; 92,2] | [96,9; 99,7] | [98,3; 100] | [98,8; 100] |
| Pertuse (ELISA, EU/ml) | | | | | |
| PT | GMC | 7,7 | 41,3 | | |
| | 95%CI | [6,8; 8,7] | [36,7; 46,5] | | |
| | ≥5 | - | 96,3 % | - | - |
| | 95%CI | | [93,6; 98,1] | | |
| FHA | GMC | 28,5 | 186,7 | | |
| | 95%CI | [25,5; 31,8] | [169,6; 205,6] | | |
| | ≥5 | - | 100 % | - | - |
| | 95%CI | | [98,9; 100] | | |
| PRN | GMC | 7,7 | 328,6 | | |
| | 95%CI | [6,7; 8,9] | [273,0; 395,6] | | |
| | ≥5 | - | 99,4 % | - | - |
| | 95%CI | | [97,8; 99,9] | | |
| FIM | GMC | 6,1 | 149,6 | | |
| | 95%CI | [5,2; 7,1] | [123,6; 181,0] | | |
| | ≥5 | - | 95,8 % | - | - |
| | 95%CI | | [93,0; 97,7] | | |

GMC: Geometrický průměr koncentrací protilátek; GMT: Geometrický průměr titrů protilátek; CI: Interval spolehlivosti; SN: séroneutralizace; ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; dil: ředění

FAS: Full Analysis Set – zahrnuje všechny subjekty, které dostaly dávku studované vakcíny a u nichž bylo k dispozici hodnocení postvakcinační imunogenity.

Imunogenita u těhotných žen

Odpovědi v podobě tvorby protilátek proti pertusi jsou u těhotných žen obecně podobné jako u žen, které nejsou těhotné. Vakcinace během druhého nebo třetího semestru je optimální pro přenesení protilátek na vyvíjející se plod.

Imunogenita proti pertusi u kojenců (ve věku <3 měsíce) narozených ženám vakcinovaným během těhotenství

Prostřednictvím údajů ze 2 publikovaných randomizovaných kontrolovaných studií bylo demonstrováno, že kojenci narození ženám očkovaným vakcínou ADACEL během těhotenství měli při narození a ve dvou měsících věku (tj. před začátkem jejich primární vakcinace) vyšší koncentrace protilátek vůči pertusi ve srovnání s kojenci narozených ženám, které nebyly vůči pertusi během těhotenství očkovány.

V první studii obdrželo ve 30. až 32. týdnu těhotenství 33 těhotných žen vakcínou ADACEL a 15 placebo v podobě fyziologického roztoku. Geometrický průměr koncentrace (GMC) protilátek proti pertusi v jednotkách EU/ml vůči antigenům PT, FHA, PRN a FIM byl u kojenců očkovaných žen 68,8, respektive 234,2; 226,8 a 1 867,0 při narození a 20,6; 99,1; 75,7 a 510,4 ve 2 měsících věku. V kontrolní skupině kojenců byly korespondující GMC 14,0; 25,1; 14,4 a 48,5 při narození a 5,3; 6,6; 5,2 a 12,0 ve 2 měsících věku. Poměry GMC (ADACEL/kontrolní skupina) byly 4,9; 9,3; 15,8 a 38,5 při narození a 3,9; 15,0; 14,6 a 42,5 ve 2 měsících věku.

Ve druhé studii obdrželo průměrně ve 34,5. týdnu těhotenství 134 těhotných žen vakcínou ADACEL a 138 kontrolní vakcínou proti tetanu a difterii. GMC (EU/ml) protilátek proti pertusi vůči antigenům PT, FHA, PRN a FIM byl u kojenců očkovaných žen 54,2, respektive 184,2; 294,1 a 939,6 při narození a 14,1; 51,0; 76,8 a 220,0 ve 2 měsících věku. V kontrolní skupině kojenců byly korespondující GMC 9,5; 21,4; 11,2 a 31,5 při narození a 3,6; 6,1; 4,4; a 9,0 ve 2 měsících věku. Poměry GMC (ADACEL/kontrolní skupina) byly 5,7; 8,6; 26,3 a 29,8 při narození a 3,9; 8,4; 17,5 a 24,4 ve 2 měsících věku.

Jak bylo prokázáno v observačních studiích účinnosti, vyšší koncentrace protilátek má kojencům poskytnout během prvních 2 až 3 měsíců života pasivní imunitu vůči pertusi.

Imunogenita u kojenců a batolat narozených ženám očkovaným během těhotenství

U kojenců žen očkovaných vakcínami ADACEL POLIO nebo ADACEL byla v několika publikovaných studiích posouzena imunogenita jejich rutinní vakcinace. Během prvního roku života těchto kojenců byly zhodnoceny jejich odpovědi v podobě tvorby protilátek vůči antigenům pertuse a jiným antigenům.

Mateřské protilátky získané z očkování vakcínou ADACEL POLIO nebo ADACEL mohou souviset s potlačením imunitní odpovědi dítěte na aktivní imunizaci proti pertusi. Na základě dat aktuálních epidemiologických studií je možné, že toto potlačení není klinicky relevantní.

Údaje z několika studií neukázaly u kojenců a batolat klinicky relevantní potlačení odpovědi vůči antigenům difterie, tetanu, bakterie *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovaného polioviru a pneumokoků v důsledku očkování vakcínou ADACEL POLIO nebo ADACEL během těhotenství.

Účinnost vůči pertusi u kojenců narozených ženám očkovaným během těhotenství

Účinnost vakcíny během prvních 2-3 měsíců života u kojenců narozených ženám očkovaným proti pertusi během třetího trimestru těhotenství byla vyhodnocena ve třech observačních studiích. Celková účinnost je > 90 %.

Tabulka 6: Účinnost vakcíny (VE) proti pertusi u kojenců narozených ženám vakcinovaným během těhotenství vakcínou Repevax (Adacel Polio) nebo COVAXiS (Adacel**) ve 3 retrospektivních studiích.**

| Místo studie | Vakcína | VE (95% CI) | Metoda odhadu účinnosti vakcíny | Doba sledování kojenců |
|--------------|----------|---------------------|---------------------------------|------------------------|
| UK | Repevax | 93 % (81; 97) | neporovnaná kontrola případu | 2 měsíce |
| US | COVAXiS* | 91,4 % (19,5; 99,1) | kohortní regresní model | 2 měsíce |
| UK | Repevax | 93 % (89; 95) | screening (pokrytí případu) | 3 měsíce |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

* Přibližně 99 % žen bylo naočkováno vakcínou ADACEL

** Název přípravku v ČR

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pro vakcíny není požadováno hodnocení farmakokinetických vlastností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Fenoxyethanol
Ethanol
Polysorbát 80
Voda pro injekci
Adjuvans viz bod 2

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být vakcína Adacel Polio mísená s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem. Pokud vakcína zmrzla, zlikvidujte ji.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Údaje o stabilitě ukazují, že složky vakcíny jsou při teplotě do 25 °C stabilní až 72 hodin. Na konci tohoto časového období má být vakcína Adacel Polio podána nebo zlikvidována. Tato data slouží pouze jako návod pro zdravotnické pracovníky v případě dočasných teplotních odchylek při skladování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístovou zátkou (chlorbutylový elastomer), bez jehly, s krytem (syntetický izopren-brombutylový elastomer) - balení po 1, 10 nebo 20.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístovou zátkou (chlorbutylový elastomer), bez jehly, s krytem (syntetický izopren-brombutylový elastomer) a 1 nebo 2 samostatné jehly - balení po 1 nebo 10.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití

Parenterální přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost cizorodých částic a/nebo změnu barvy. Pokud některé z těchto jevů zpozorujete, přípravek zlikvidujte.

Za normálních okolností má vakcína vzhled stejnoměrně zakalené bílé suspenze, která může během skladování sedimentovat. Před podáním vakcíny předplněnou injekční stříkačku dobře protřepejte, aby došlo k rovnoměrnému rozptýlení suspenze.

U stříkaček bez nasazené jehly přitlačte jehlu pevně ke konci předplněné injekční stříkačky a pootočte ji o 90 stupňů.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Jehly se nesmí znovu použít.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

59/265/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2020
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 2. 2023