

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADACEL, süstesuspensioon süstlis

Difteeria, teetanuse, läkaköha (atsellulaarne komponent) vaktsiin (adsorbeeritud, vähendatud antigeeni(de) sisaldus)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 annus (0,5 ml) sisaldab:

Difteeria toksoid	mitte vähem kui 2 RÜ* (2 Lf)
Teetanuse toksoid	mitte vähem kui 20 RÜ* (5 Lf)
Läkaköha antigeenid	
Läkaköha toksoid	2,5 mikrogrammi
Filamentoosne hemaglutiniin	5 mikrogrammi
Pertaktiin	3 mikrogrammi
Fimbria tüübid 2 ja 3	5 mikrogrammi
Adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

* Aktiivsuse alumine statistiline usalduspiir ($p = 0,95$) on mõõdetud analüüsiga, mis vastab Euroopa Farmakopöale.

See vaktsiin võib sisaldada jälgedena formaldehüüdi ja glutaaraldehüüdi, mida kasutatakse tootmisprotsessis (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstlis.

Hägas valge suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Teetanuse, difteeria ja läkaköha vastane revaktsineerimine vaktsineerimiskuuri läbinutel alates 4 aasta vanusest.

Passiivne kaitse läkaköha eest varases imikueas pärast ema immuniseerimist raseduse ajal (vt lõigud 4.2, 4.6 ja 5.1).

ADACEL'i (Tdap) manustamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest immuniseerimisjuhenditest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kõigile vanusegruppidele soovitatakse süstida üks annus (0,5 ml).

Noorukitele ja täiskasvanutele, kelle difteeria või teetanuse vastane vaktsineerimisstaatus on teadmata või mittetäielik, võib ADACEL'i ühe annuse manustada osana vaktsineerimise seeriast, et kaitsta läkaköha ning enamikul juhtudel ka teetanuse ja difteeria vastu. Üks kuu hiljem võib manustada difteeria- ja teetanuse (dT) vaktsiini ühe lisaannuse, millele järgneb difteeria- või dT-d sisaldava vaktsiini kolmas annus 6 kuud pärast esimest annust, et optimeerida kaitset haiguste vastu (vt lõik 5.1). Annuste arv ja ajakava tuleb määrata vastavalt kohalikele soovitudele.

Immuunsuse säilitamiseks difteeria, teetanuse ja läkaköha vastu võib vaktsineerimist ADACEL'iga korrata 5 kuni 10 aasta tagant (vt lõik 5.1).

ADACEL'i võib kasutada teetanusega infitseerunud haava korral koos või ilma samaaegse teetanuse immunoglobuliini manustamisega vastavalt kohalikele kehtivatele immuniseerimisjuhistele.

ADACEL'i võib manustada rasedatele teisel või kolmandal trimestril, et tagada imikute passiivne kaitse läkaköha vastu (vt lõigud 4.1, 4.6 ja 5.1).

Manustamisviis

Ühekordne süstimisannus (0,5 ml) ADACEL'i tuleb manustada intramuskulaarselt. Eelistatud koht on deltalihas.

ADACEL'i ei tohi manustada tuharapiirkonda; ei tohi kasutada intradermaalset või subkutaanset manustamist (erandjuhtudel võib kaaluda subkutaanset manustamist, vt lõik 4.4).

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaadi kasutamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

ADACEL'i ei tohi manustada isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus

- difteeria, teetanuse või läkaköha vaktsiinidele
- mõnele teisele vaktsiini koostisosale (vt lõik 6.1)
- mõnele tootmisprotsessist ülekandunud jääkainele (formaldehüüd ja glutaaraldehüüd), mida võib esineda vähesel määral.

ADACEL'i ei tohi manustada isikutele, kellel esines eelmise vaktsineerimise ajal 7 päeva jooksul pärast läkaköha komponenti sisaldava vaktsiiniga ebaselge etioloogiaga entsefalopaatia.

Nagu ka teiste vaktsiinide puhul, tuleb ADACEL'i manustamine edasi lükata isikutel, kellel on äge palavikuga kulgev haigus. Kerge infektsioon ei ole vastunäidustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ADACEL'i ei tohi kasutada esmaseks vaktsineerimiseks.

Mis puutub korduva annuse ADACEL'i ja eelmise korduva annuse difteeria ja/või teetanuse vaktsiini manustamise vahelisse intervalli, siis tuleb järgida üldisi kehtivaid immuniseerimisjuhiseid. Kliinilised andmed näitavad, et kõrvaltoimete määra ei olnud kliiniliselt olulisi erinevusi seoses teetanuse, difteeria ja läkaköha vaktsiini korduva manustamisega juba 4 nädala pärast võrreldes vähemalt 5 aastaga pärast eelmist teetanuse ja difteeria vaktsiini annust.

Enne vaktsineerimist

Enne vaktsineerimist tuleb isiku meditsiiniline haiguslugu üle vaadata (eriti eelnevad vaktsineerimised ja võimalikud kõrvaltoimed). Isikutel, kelle haigusloos on sarnaseid komponente sisaldava eelmise vaktsiini süstimise ajal tekkinud tõsine või raske reaktsioon 48 tunni jooksul, tuleb ADACEL'i vaktsiini manustamist hoolikalt kaaluda.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinidega, peab meditsiiniline abi ja järelvalve olema täielikult kättesaadav koheseks kasutamiseks, juhul kui vaktsiini manustamisele järgneb harva esinev anafülaktiline reaktsioon.

Kui pärast esmast teetanust sisaldava toksoidi saamist tekkis 6 nädala jooksul Guillain-Barré sündroom, peab otsus manustada teetanuse toksoidi sisaldavat vaktsiini, sh ADACEL'i, põhinema hoolikal potentsiaalse kasu ja võimalike riskide kaalumisel.

ADACEL'i ei tohi manustada isikutele, kellel on progressiivne neuroloogiline häire, kontrollimata epilepsia või progressiivne entsefalopaatia, kuni ravirežiim on välja kujunenud ja seisund on stabiliseerunud.

Vaktsiini immunogeensust võib vähendada immunosupressiivne ravi või immuunpuudulikkus. Vaktsineerimine soovitatakse edasi lükata võimalusel kuni haiguse või ravi lõpuni. Siiski soovitatakse HIV-nakkusega isikuid või isikuid, kellel on krooniline immuunpuudulikkus, nt AIDS, vaktsineerida, isegi kui antikeha reaktsioon võib olla piiratud.

Ettevaatusabinõud manustamisel

Mitte manustada intravaskulaarse või intradermaalse süstena.

Intramuskulaarne süst tuleb teha ettevaatusega patsientidel, kes saavad antikoagulantravi või kellel on koagulatsioonihäire, sest esineb hemorraagia risk. Sellistes olukordades võib kaaluda ADACEL'i manustamist sügava subkutaanse süstena, kuigi on suurenenud risk lokaalsete reaktsioonide tekkeks.

Pärast või isegi enne süstitavate vaktsiinide, sealhulgas ADACEL, manustamist võib tekkida süngoop (minestamine). Oluline on rakendada meetmeid minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks ja minestamise reaktsioonide raviks.

Süstlite otsakorgid sisaldavad loodusliku kummi lateks derivaati, mis võib lateksitundlikel inimestel põhjustada allergilisi reaktsioone.

Muud kaalutlused

Nagu iga vaktsiini puhul, ei pruugi ADACEL'i kaitsev toime tekkida 100% vaktsineeritutel.

Kõigi adsorbeeritud vaktsiinide puhul võib tekkida püsiv mügar süstekohal, eriti kui manustatakse nahaaluskoe pindmisesse kihtidesse.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal võib ADACEL'i manustada samaaegselt järgmiste vaktsiinidega: inaktiveeritud gripivaktsiin, B-hepatiidi vaktsiin, inaktiveeritud või suukaudne poliümüeliidi vaktsiin ja rekombinantne inimese papilloomiviiruse vaktsiin (vt lõik 4.8), vastavalt kohalikele immuniseerimisjuhiste.

Samaaegselt kasutatavate parenteraalsete vaktsiinide süstekohana peab kasutama erinevaid jäsemed. Koostoime uuringuid teiste vaktsiinide, bioloogiliste toodete või ravimitega ei ole läbi viidud. Kuna ADACEL'i on inaktiveeritud toode, võib seda vastavalt üldtunnustatud vaktsineerimise suunistele manustada samaaegselt teiste vaktsiinide või immunoglobuliinidega erineval süstekohal.

Immunosupressiivse ravi korral vt lõik 4.4.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

ADACEL'i võib kasutada raseduse teisel või kolmandal trimestril, kui see on kooskõlas ametliku vaktsineerimisjuhise (vt lõik 4.2).

Ohutusandmed neljast randomiseeritud kontrollitud uuringust (310 raseda andmed), 1 prospektiivsest vaatlusuuringust (546 raseda andmed), 5 retrospektiivsest vaatlusuuringust (124 810 raseda andmed) ja teise või kolmanda trimestri ajal ADACEL'i või REPEVAX'i (Tdap-IPV, mis sisaldab samas annuses teetanuse, difteeria ja läkaköha antigene kui ADACEL) saanud naiste passiivsel jälgimisel saadud andmed ei ole näidanud vaktsiiniga seotud kahjulikku toimet rasedusele ega loote/vastsündinu tervisele. Sarnaselt teiste inaktiveeritud vaktsiinidega ei ole oodata, et vaktsineerimine ADACEL'iga ükskõik millisel trimestril kahjustaks loodet.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule.

Teavet rasedusaegse vaktsineerimise immuunvastuse kujunemise kohta ning selle efektiivsuse kohta läkaköha ennetamisel imikutel vt lõik 5.1.

Imetamine

Ei ole teada, kas ADACEL'i toimeained erituvad inimese rinnapiima, kuid on leitud, et vaktsiini antigeenide suhtes tekkinud antikehad on üle kandunud imetavate küülikute järglastele. Kaks loomade arengulist uuringut, mis viidi läbi küülikutel, ei näidanud emapoolsete antikehade kahjulikku mõju järglaste sünnijärgses arengus.

Siiski ei ole uuritud ADACEL'i manustamisel emadele selle mõju rinnapiimatoidul olevatele imikutele. Kuna ADACEL on inaktiveeritud, on igasugune risk lapsele ebatõenäoline. Enne rinnaga toitva naise vaktsineerimist tuleks hinnata vaktsineerimise riske ja kasu.

Fertiilsus

ADACEL'il ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid vaktsiini mõju kohta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. ADACEL ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes manustati ADACEL'i 4546 isikule, sh 298 lapsele (vanuses 4 kuni 6 aastat), 1313 noorukile (vanuses 11 kuni 17 aastat) ja 2935 täiskasvanule (vanuses 18 kuni 64 aastat). Kõige sagedamini teatatud vaktsineerimisele järgnenud reaktsioonid olid lokaalsed reaktsioonid süstekohal (valu, punetus ja turse), mis ilmnisid 21%...78% vaktsineeritustest, samuti peavalu ja väsimus, mis ilmnisid 16%...44% vaktsineeritustest. Need nähud ja sümptomid olid tavaliselt kerged ja ilmnisid 48 tunni jooksul vaktsineerimisest. Need kõik lahenesid ilma tüsistusteta.

Kliinilises uuringus läbiviidud ohutusanalüüsis osales 1042 tervet mees- ja naissoost noorukit vanuses 10 kuni 17 aastat. Neile manustati neljavalentset inimese papilloomiviiruse (tüübid 6/11/16/18) vaktsiini (Gardasil) samaaegselt ühe annuse ADACEL'i ja ühe annuse neljavalentse meningokoki konjugeeritud vaktsiiniga (serotüüp A, C, Y ja W135). Ohutushinnangud olid sarnased nii samaaegselt kui ka erineval ajal vaktsiine saanud rühmades. Samaaegselt vaktsiine saanud rühmades esines sagedamini Gardasil'i süstekohas turset, ADACEL'i süstekohas verevalumit ja valu. Samaaegselt kui ka erineval ajal vaktsiine saanud rühmadevaheline erinevus oli alla 7% ning enamik kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, kasutades järgmist konventsiooni:

Väga sage	($\geq 1/10$)
Sage	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv	($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv	($< 1/10\ 000$)
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed ja samuti täiendavad kõrvaltoimed, millest on teatatud ADACEL'i turuletulekujärgsel kasutamisel üle maailma. Kuna turuletulekujärgsetest kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsiooni poolt, siis ei ole alati võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust või tuvastada põhjuslikku seost vaktsiiniga. Seetõttu on need kõrvaltoimed toodud sageduse kategooria "Teadmata" all.

Tabel 1. Kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja ülemaailmsest turuletulekujärgsest kogemusest

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Lapsed (4...6-aastased)	Noorukid (11...17-aastased)	Täiskasvanud (18...64-aastased)
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkus (anafülaktiline) reaktsioon (angioödeem, ödeem, nahalööve, hüpotensioon)*		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Anoreksia (söögiisu vähenemine)		
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu		
	Teadmata	Paresteesia*, hüpesteesia*, Guillain-Barré sündroom*, brahhiaalne neuriit*, näo halvatus*, krambid*, sünkoop*, müeliit*		
Südame häired	Teadmata	Müokardiit*		
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	Kõhulahtisus, iiveldus	Kõhulahtisus
	Sage	Iiveldus, oksendamine	Oksendamine	Iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve		
	Teadmata	Pruuritus*, urtikaaria*		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage		Üldine valu või lihasnõrkus, artralgia või liigeste turse	Üldine valu või lihasnõrkus
	Sage	Üldine valu või lihasnõrkus,		Artralgia või liigeste

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Lapsed (4...6-aastased)	Noorukid (11...17-aastased)	Täiskasvanud (18...64-aastased)
		artralgia või liigeste turse		turse
	Teadmata	Müosiit*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus/asteenia	Väsimus/asteenia, halb enesetunne, külmavärinad	Väsimus/asteenia, halb enesetunne
		Valu süstekohas, punetus süstekohas, turse süstekohas		
	Sage	Pürektsia, külmavärinad, aksillaarne adenopaatia	Pürektsia, aksillaarne adenopaatia	Pürektsia, külmavärinad, aksillaarne adenopaatia
	Teadmata	Verevalum süstekohas*, süstekoha steriilne abstsess*		

* Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Pärast ADACEL'i manustamist ilmnes noorukitel ja täiskasvanutel suur süstekoha reaktsioon (>50 mm), sealhulgas ulatuslik jäseme turse alates süstekohast kuni ühe või mõlema liigeseni. Need reaktsioonid algavad tavaliselt 24...72 tundi pärast vaktsineerimist, millega võib kaasneda punetus, soojus, hellus või valu süstekohas, ja lahenevad iseenesest 3...5 päeva jooksul.

Lapsed

Tabelis 1 toodud ADACEL'i ohutusprofiil sisaldab andmeid kliinilises uuringus osalenud 298 lapse kohta vanuses 4 kuni 6 aastat, kes olid varem saanud kokku 4 annust, sealhulgas esmane immuniseerimine DTaP-IPV kombinatsioonis Hib'iga, ligikaudu 2, 4, 6 ja 18 kuu vanuses. Selles kliinilises uuringus esines 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist kõige sagedamini valu süstekohas (39,6% uuritavatest) ja väsimust (31,5% uuritavatest).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ei kohaldata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Läkakõhavaktsiinid, puhastatud antigeeni kombinatsioon toksoididega, ATC kood: J07AJ52

Kliinilised uuringud

Immuunvastused ühe kuu jooksul pärast vaktsineerimist ADACEL'iga 265 lapsel, 527 noorukil ja 743 täiskasvanul on toodud tabelis allpool.

Tabel 2. Immuunvastus lastel, noorukitel ja täiskasvanutel üks kuu pärast ADACEL'iga vaktsineerimist

Antikeha	Kriteerium	Lapsed (4...6-aastased) ¹ (N=265) %	Noorukid (11...17-aastased) ² (N=527) %	Täiskasvanud (18...64-aastased) ² (N=743) %
Difteeria (SN, RÜ/ml)	≥0,1	100	99,8	94,1
Teetanus (ELISA, RÜ/ml või EÜ/ml)	≥0,1	100	100	100
Läkaköha (ELISA, EÜ/ml)	Korduv-vaktsineerimise vastus ³	91,9	92,0	84,4
PT		88,1	85,6	82,7
FHA		94,6	94,5	93,8
PRN		94,3	94,9	85,9

DTaP: difteeria toksoid [pediaatriline annus], teetanus ja atsellulaarne läkaköha; ELISA: immunofermentsel analüüsil põhinev meetod (*Enzyme Linked Immunoassay*); EÜ: ELISA ühikud; RÜ: rahvusvahelised ühikud; N: osalejate arv, kelle kohta on andmed kättesaadavad; SN: seroneutralisatsioon.

¹ Uuring Td508 viidi läbi Kanadas 4...6-aastastel lastel.

² Uuring Td506 viidi läbi Ameerika Ühendriikides 11...17-aastastel noorukitel ning 18...64-aastastel täiskasvanutel.

³ Uuringus Td508 olevate laste puhul, kes olid eelnevalt DTaP-ga vaktsineeritud 2, 4, 6 ja 18 kuu vanuselt, on revaktsineerimisvastus määratletud kui läkaköhavastaste antikehade kontsentratsiooni 4-kordne suurenemine. Noorukitel ja täiskasvanutel uuringus Td506 on revaktsineerimisvastus määratletud kui läkaköhavastaste antikehade kontsentratsiooni 2-kordne suurenemine osalejatel, kellel oli kõrge vaktsineerimiseelne kontsentratsioon, ja 4-kordne suurenemine osalejatel, kelle vaktsineerimiseelne kontsentratsioon oli madal.

Näidati, et ADACEL'i ohutus ja immunogeensus täiskasvanutel ja noorukitel on võrreldav sellega, mida täheldati ühekordsel annusel täiskasvanute difteeria-teetanuse (Td) adsorbeeritud vaktsiini formulatsioonis, mis sisaldas samas mahus teetanuse ja difteeria toksoide.

Seroloogilist korrelatsiooni läkaköha vastase kaitse osas ei ole tehtud. Võrreldes andmeid Rootsi I läkaköha efektiivsusuuringutega ajavahemikus 1992 ja 1996, kui esmane immuniseerimine Sanofi Pasteur atsellulaarse läkaköha laste DTaP formulatsiooniga kinnitas kaitse efektiivsust 85% läkaköha haiguse vastu, leiti, et ADACEL oli tekitanud kaitsvad immuunvastused. Läkaköha antikehade tasemed kõigile antigeenidele pärast korduvat ADACEL'i annust noorukitel ja täiskasvanutel ületasid kontaktuuringu väärtusi, mis olid efektiivsuse uuringute koosseisus.

Tabel 3. Läkakõha antikeha määr GMC, mida jälgiti 1 kuu pärast ADACEL'i annust noorukitel ja täiskasvanutel võrreldes nendega, mida jälgiti ühe kuu jooksul pärast vaktsineerimist lastel vanuses 2, 4 ja 6 kuud Rootsi I DTaP efektiivsusuuringus (PPI populatsioon¹)

	Noorukid (11...17-aastased)²	Täiskasvanud (18...64-aastased)²
	ADACEL/DTaP³ GMC määr (95% CIs)⁴	ADACEL/DTaP³ GMC määr (95% CIs)⁴
Osalejad	N=524...526	N=741
Anti-PT	3,6 (2,8; 4,5)	2,1 (1,6; 2,7)
Anti-FHA	5,4 (4,5; 6,5)	4,8 (3,9; 5,9)
Anti-PRN	3,2 (2,5; 4,1)	3,2 (2,3; 4,4)
Anti-FIM	5,3 (3,9; 7,1)	2,5 (1,8; 3,5)

DTaP: difteeria toksoid [pediaatriline annus], teetanus ja atsellulaarne läkaköha; GMC (*Geometric Mean Concentration*): geomeetiline keskmine kontsentratsioon; N: osalejate arv, kelle kohta on andmed kättesaadavad; PPI: immunogeensus vastavalt protokollile (*per protocol immunogenicity*)

¹ Analüüsitud isikute arv, kelle kohta olid immunogeensususe andmed kättesaadavad.

² Uuring Td506 viidi läbi Ameerika Ühendriikides 11...17-aastastel noorukitel ning 18...64-aastastel täiskasvanutel. Imikute, noorukite ja täiskasvanute jaoks arvutati ELISA ühikutes mõõdetud antikehade GMC-d eraldi.

³ N = 80, imikute arv, kes said DTap-d 2, 4 ja 6 kuu vanuselt ja kellel olid kättesaadavad andmed pärast 3. annust (Rootsi I efektiivsuse uuringu seerumid testiti samaaegselt uuringu Td506 proovidega).

⁴ Adacel'i manustamise järgsed GMC-d ei olnud halvemad kui DTap manustamise järgsed GMC-d (Adacel'i GMC-de suhte 95% CI alampiir jagatud DTap-ga > 0,67).

Antikehade püsimine

Seroloogilised järeluurinud viidi läbi 3., 5. ja 10. aastal isikutel, keda eelnevalt immuniseeriti ühe ADACEL'i revaktsineerimisannusega. Difteeria ja teetanuse seroprotektsiooni määrade püsimine ning läkaköha seropositiivsus on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Seroprotektsiooni/seropositiivsus määrade (%) püsimine lastel, noorukitel ja täiskasvanutel 3 aastat, 5 aastat ja 10 aastat pärast ADACEL'i annuse manustamist (PPI populatsioon¹)

		Lapsed (4...6-aastased) ²	Noorukid (11...17-aastased) ³			Täiskasvanud (18... 64-aastased) ³		
Aeg ADACEL'i manustamisest		5 aastat	3 aastat	5 aastat	10 aastat	3 aastat	5 aastat	10 aastat
Osalejad		N=128... 150	N=300	N=204... 206	N=28...39	N=292	N=237... 238	N=120... 136
Antikeha		Seroprotektsiooni/seropositiivsus %						
Difteeria (SN, RÜ/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
Teetanus (ELISA, RÜ/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Läkaköha (ELISA, EÜ/ml)	Seropositiivsus 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: immunofermentsel analüüsil põhinev meetod (*Enzyme Linked Immunoassay*); EÜ: ELISA ühikud; RÜ: rahvusvahelised ühikud; N: osalejate arv, kelle kohta on andmed kättesaadavad; PPI: immunogeensus vastavalt protokollile (*per protocol immunogenicity*); SN: seroneutralisatsioon.

¹Analüüsitud isikute arv, kelle kohta olid immunogeensususe andmed kättesaadavad vähemalt ühe antigeeni kohta määratud ajahetkel.

² Uuring Td508 viidi läbi Kanadas 4...6-aastastel lastel.

³ Uuring Td506 viidi läbi Ameerika Ühendriikides 11...17-aastastel noorukitel ning 18...64-aastastel täiskasvanutel.

⁴ Antikehadega isikute protsent ≥ 5 EÜ/ml PT kohta, ≥ 3 EÜ/ml FHA ja PRN kohta, ning ≥ 17 EÜ/ml FIM kohta 3. aasta järeluurinud; ≥ 4 EÜ/ml PT, PRN ja FIM kohta, ning ≥ 3 EÜ/ml FHA kohta 5. aasta ja 10. aasta järeluurinud.

Immunogeensus varem vaktsineerimata või teadmata vaktsineerimisstaatusel isikutel

Pärast REPEVAX'i (Tdap-IPV; sisaldab sama koguse teetanuse, difteeria ja läkaköha antigeene kui ADACEL) ühe annuse manustamist 330 täiskasvanule vanuses ≥ 40 aastat, kes ei olnud viimase 20 aasta jooksul saanud ühtegi difteeriat ja teetanust sisaldavat vaktsiini:

- $\geq 95,8\%$ täiskasvanutest olid seroposiitvused (≥ 5 EÜ/ml) kõigi vaktsiinis sisalduvate läkaköha antigeenide vastaste antikehade suhtes,
- 82,4% ja 92,7% olid seroprotektiivsed difteeria vastu läviväärtustel vastavalt $\geq 0,1$ ja $\geq 0,01$ RÜ/ml,
- 98,5% ja 99,7% olid seroprotektiivsed teetanuse vastu läviväärtustel vastavalt $\geq 0,1$ ja $\geq 0,01$ RÜ/ml,
- ja $\geq 98,8\%$ olid seroprotektiivsed poliomüeliidi vastu (tüübid 1, 2 ja 3) läviväärtusel $\geq 1:8$ lahjendus.

Pärast difteeriat, teetanust ja poliomüeliiti sisaldava vaktsiini kahe lisaannuse manustamist 316 isikule, üks ja kuus kuud pärast esimest annust, olid seroprotektsiooni määrad difteeria vastu 94,6% ja 100% (vastavalt $\geq 0,1$ ja $\geq 0,01$ RÜ/ml), teetanuse vastu 100% ($\geq 0,1$ RÜ/ml) ja poliomüeliidi vastu (tüübid 1, 2 ja 3) 100% ($\geq 1:8$ lahjendus).

Immunogeensus pärast korduvat vaktsineerimist

Hinnatud on ADACEL'i immunogeensusust pärast korduvat vaktsineerimist 10 aastat pärast eelmist ADACEL'i või REPEVAX'i annust. Üks kuu pärast vaktsineerimist olid $\geq 98,5\%$ uuringus osalenud isikutest saavutanud difteeria ja teetanuse seroprotektiivsete antikehade tasemed ($\geq 0,1$ RÜ/ml) ja $\geq 84\%$ olid saavutanud immuunvastused läkaköha antigeenide suhtes. (Läkaköha immuunvastust määratleti järgnevalt: vaktsineerimisjärgne antikehade kontsentratsioon oli ≥ 4 korda alumisest määramispiirist (*lower limit of quantification*, LLOQ), kui vaktsineerimiselne tase oli $< \text{LLOQ}$; ≥ 4 korda vaktsineerimiseelsest tasemest, kui see oli $\geq \text{LLOQ}$, kuid < 4 korda LLOQ; või ≥ 2 korda vaktsineerimiseelsest tasemest, kui see oli ≥ 4 korda LLOQ).

Tuginedes seroloogilistele järeluuringutele ja korduvatele vaktsineerimisandmetele, võib ADACEL'i kasutada difteeria ja teetanuse vaktsiini asemel lisaks difteeriale ja teetanusele ka läkaköha immuunsuse püsimise tagamiseks.

Immunogeensus rasedatel naistel

Läkaköha antikehavastus on rasedatel naistel sageli sarnane mitte-rasedatega. Raseduse teisel või kolmandal trimestril vaktsineerimine on arenevale lootele antikehade ülekandmiseks optimaalne.

Raseduse ajal vaktsineeritud naistel sündinud imikute (< 3 elukuu vanused) immunogeensus läkaköha suhtes

Andmed kahest publitseeritud randomiseeritud kontrollitud uuringust näitavad kõrgemat läkaköha antikehade sisaldust sünnihetkel ja 2 kuu vanuselt (st enne esmase vaktsineerimise algust) imikutel, kelle ema vaktsineeriti ADACEL'iga raseduse ajal, võrreldes imikutega, kelle ema ei vaktsineeritud raseduse ajal.

Esimeses uuringus said 33 rasedat naist ADACEL'i ning 15 naist platseebona soolalahust 30. kuni 32. gestatsiooninädalal. Läkaköhavastaste antikehade geomeetriselised keskmised kontsentratsioonid (GMC, *geometric mean concentrations*) EÜ/ml PT, FHA, PRN ja FIM antigeenide suhtes olid vaktsineeritud naiste imikutel vastavalt 68,8; 234,2; 226,8 ja 1867,0 sündides ning 20,6; 99,1; 75,7 ja 510,4 2 kuu vanuselt. Kontrollrühma imikutel olid vastavad GMC-d 14,0; 25,1; 14,4 ja 48,5 sündides ning 5,3; 6,6; 5,2 ja 12,0 2 kuu vanuselt. GMC-de suhted (ADACEL/kontrollrühm) olid 4,9; 9,3; 15,8 ja 38,5 sündides ning 3,9; 15,0; 14,6 ja 42,5 2 kuu vanuselt.

Teises uuringus said 134 rasedat naist ADACEL'i ning 138 naist kontrollvaktsiinina teetanuse ja difteeria vaktsiini keskmiselt 34,5. gestatsiooninädalal. Läkaköhavastaste antikehade GMC-d (EÜ/ml) PT, FHA, PRN ja FIM antigeenide suhtes olid vaktsineeritud naiste imikutel vastavalt 54,2; 184,2; 294,1 ja 939,6 sündides ning 14,1; 51,0; 76,8 ja 220,0 2 kuu vanuselt. Kontrollrühma imikutel olid vastavad GMC-d 9,5; 21,4; 11,2 ja 31,5 sündides ning 3,6; 6,1; 4,4 ja 9,0 2 kuu vanuselt. GMC-de suhted (ADACEL/ kontrollrühm) olid 5,7; 8,6; 26,3 ja 29,8 sündides ning 3,9; 8,4; 17,5 ja 24,4 2 kuu vanuselt.

Nagu näidatud efektiivsuse vaatlusuuringutes, peaks sellisel määral suuremad antikehasisaldused andma imikule läkaköha vastu passiivse immuunsuse esimesel 2 kuni 3 elukuul.

Immunogeensus imikutel ja väikelastel, kelle ema vaktsineeriti raseduse ajal

Raseduse ajal ADACEL'i või REPEVAX'iga vaktsineeritud naistel sündinud imikutel on rutiinse vaktsineerimise immunogeensusust hinnatud mitmes publitseeritud uuringus. Läkaköha ja mitte-läkaköha antigeenide suhtes tekkinud immuunvastuse andmeid hinnati imikutel esimese eluaasta vältel.

Raseduse ajal ADACEL'i või REPEVAX'iga vaktsineerimisel tekkinud ema antikehasid võib seostada läkaköhavastase aktiivsel immuniseerimisel tekkinud immuunvastuse nõrgenemisega imikul. Tuginedes ajakohastele epidemioloogilistele uuringutele, ei ole sel määral nõrgenemine kliiniliselt oluline.

Mitmete uuringute andmed ei näidanud vaktsineerimise toime kliiniliselt olulist nõrgenemist seoses rasedusaegse ADACEL'i või REPEVAX'iga vaktsineerimisega ega imikutel või väikelastel difteeria, teetanuse, *Haemophilus influenzae* tüüp b, inaktiveeritud poliomüeliidi viiruse või pneumokoki antigeenide suhtes tekkinud vastuses.

Läkaköhavastane efektiivsus raseduse ajal vaktsineeritud naistel sündinud imikutel

3 vaatlusuuringus hinnati vaktsineerimise efektiivsust esimesel 2 kuni 3 elukuul imikutel, kelle ema vaktsineeriti läkaköha vastu raseduse kolmandal trimestril. Üldine efektiivsus on hinnanguliselt >90%

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus läkaköha haiguse vastu noortel imikutel, kes on sündinud raseduse ajal ADACEL'i või REPEVAX'iga vaktsineeritud emadel 3 retrospektiivses uuringus

Asukoht	Vaktsiin	Vaktsiini efektiivsus (95% CI)	Vaktsiini efektiivsuse hindamismeetod	Imiku jälgimise periood
Ühendkuningriik	REPEVAX	93% (81; 97)	kooskõlastamata juhtumikontroll	2 kuud
Ameerika Ühendriigid	ADACEL*	91,4% (19,5; 99,1)	kohordi regressioonimudel	2 kuud
Ühendkuningriik	REPEVAX	93% (89; 95)	skriinimine (juhtumikatvus)	3 kuud

* Ligikaudu 99% naistest vaktsineeriti ADACEL'iga

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vaktsiinide puhul ei ole farmakokineetiliste omaduste hindamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja rasedustoksilisuse, embrüo/loote arengu, sünnituse ja sünnijärgse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Fenoksüetanool
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi ADACEL'i teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Visake vaktsiin ära, kui see on külmunud.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Stabiilsusandmed näitavad, et vaktsiini komponendid on temperatuuril kuni 25 °C stabiilsed 72 tundi. ADACEL tuleb selle perioodi lõpuks ära kasutada või ära visata. Need andmed on mõeldud tervishoiutöötajatele suuniseks juhul, kui esinevad ainult ajutised temperatuurikõikumised.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml suspensiooni klaassüstlis, mis on varustatud kolbkorgiga (bromobutüülelastomeer), ilma nõelata, otsakorgiga (kummisegu) - pakendis 1 või 10 süstlit.

0,5 ml suspensiooni klaassüstlis, mis on varustatud kolbkorgiga (bromobutüülelastomeer), otsakorgiga (kummisegu) ja 1 või 2 eraldi nõelaga - pakendis 1 või 10 süstlit.
Süstlite otsakorgid sisaldavad loodusliku kummi lateks derivaati.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamishüüsed

Parenteraalselt manustatavaid preparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida kõrvaliste osakeste ja/või värvimuutuse osas. Juhul, kui need esinevad, tuleb ravim ära visata.

Tavaline vaktsiin näeb välja hägune valge suspensioon, mis võib säilitamise ajal settida. Raputage süstlit tugevalt, et suspensioon jaotuks ühtlaselt enne vaktsiini manustamisest.

Nõelata süstalde korral tuleb nõel kinnitada korralikult süstli külge, keerates seda veerand ringi (90°).

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Nõelu ei tohi uuesti otsakorgiga sulgeda.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

912316

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.02.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2022