

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADACEL suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin difteric, tetanic și pertussis (acelular, componente) (adsorbit, cu conținut redus de antigen(e))

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

Anatoxină difterică	Minim 2 UI* (2 Lf)
Anatoxină tetanică	Minim 20 UI* (5 Lf)
Antigene pertussis	
Anatoxină pertussis	2,5 micrograme
Hemaglutinină filamentoasă	5 micrograme
Pertactină	3 micrograme
Fimbrii de tip 2 și 3	5 micrograme
Adsorbite pe fosfat de aluminiu	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

* Ca limită de încredere inferioară ($p = 0,95$) a activității măsurate în funcție de testul descris în Farmacopeea Europeană.

Acest vaccin poate conține urme de formaldehidă și glutaraldehidă, care sunt folosite în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută

ADACEL se prezintă sub formă de suspensie de culoare albă, opalescentă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

ADACEL (Tdap) este indicat pentru:

Imunizarea activă împotriva tetanosului, difteriei și tusei convulsive la persoanele cu vârsta peste 4 ani, ca rapel după schema de vaccinare primară.

Protecția pasivă împotriva tusei convulsive la sugarii mici, ca urmare a imunizării materne în timpul sarcinii (vezi pct. 4.2, 4.6 și 5.1).

ADACEL trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru toate categoriile de vârstă care au indicație de vaccinare, se recomandă administrarea prin injectare a unei singure doze (0,5 ml).

Adolescenților și adulților cărora li s-a efectuat o schemă de vaccinare incompletă sau necunoscută cu anatoxinele difterică sau tetanică împotriva difteriei sau tetanosului, li se poate administra o doză de ADACEL ca parte a unei scheme de vaccinare pentru a proteja împotriva tusei convulsive și, în majoritatea cazurilor, de asemenea și împotriva tetanosului și difteriei. O lună mai târziu, poate fi administrată o doză suplimentară de vaccin care conține anatoxine difterică și tetanică (dT) urmată de o a treia doză de vaccin care conține anatoxină difterică sau anatoxine difterică și tetanică (dT) administrată la interval de 6 luni după prima doză, pentru a optimiza protecția împotriva bolii (vezi pct. 5.1). Numărul și schema de administrare a dozelor trebuie stabilite conform recomandărilor locale.

ADACEL poate fi utilizat pentru vaccinarea repetată pentru a stimula imunitatea la difterie, tetanos și pertussis la intervale de 5 până la 10 ani (vezi pct. 5.1).

ADACEL poate fi utilizat pentru abordarea terapeutică a leziunilor predispuse la tetanos, cu sau fără administrare concomitentă de Imunoglobulină Tetanică, conform recomandărilor oficiale.

ADACEL poate fi administrat la femei gravide în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, pentru a asigura protecția pasivă a sugarilor împotriva tusei convulsive (vezi pct. 4.1, 4.6 și 5.1).

Mod de administrare

Trebuie injectată intramuscular o singură doză (0,5 ml) de ADACEL. De preferință, locul de injectare este mușchiul deltoid.

ADACEL nu trebuie injectat în regiunea fesieră; nu trebuie utilizate căile de administrare intradermică sau subcutanată (în cazuri excepționale, poate fi luată în considerare calea subcutanată, vezi pct. 4.4).

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

ADACEL nu trebuie administrat persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută

- la vaccinurile împotriva difteriei, tetanosului sau tusei convulsive
- la oricare dintre excipienții vaccinului (vezi pct. 6.1)
- la oricare dintre substanțele reziduale, rămase în urma procesului de fabricație (formaldehidă și glutaraldehidă), care poate fi prezentă în cantități nedetectabile.

ADACEL nu trebuie administrat persoanelor care au prezentat encefalopatie de etiologie necunoscută în decurs de 7 zile de la imunizarea anterioară cu un vaccin care conține antigene pertussis.

Similar altor vaccinuri, administrarea de ADACEL trebuie amânată în cazul persoanelor care prezintă o afecțiune febrilă acută severă. Prezența unei infecții minore nu reprezintă contraindicație pentru vaccinare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ADACEL nu trebuie utilizat în cadrul schemei de vaccinare primare.

În ceea ce privește intervalul dintre administrarea unei doze de rapel cu ADACEL și utilizarea dozelor de rapel anterioare cu vaccinuri difterice și/sau tetanice, în general, trebuie respectate recomandările oficiale. Datele clinice au demonstrat faptul că nu există nicio diferență relevantă din punct de vedere clinic în ceea ce privește frecvența reacțiilor adverse determinate de administrarea ca rapel a vaccinului tetanic, difteric și pertussis cel mai devreme la 4 săptămâni după administrarea anterioară a unei doze de vaccin tetanic și difteric, comparativ cu cel puțin 5 ani de la vaccinarea anterioară.

Înainte de imunizare

Vaccinarea trebuie să fie precedată de anamneza completă (cu accent în special pe vaccinările anterioare și posibilele reacții adverse). La persoanele care au prezentat antecedente de reacții adverse grave sau severe în decurs de 48 de ore de la administrarea unui vaccin care conține excipienți similari, administrarea vaccinului ADACEL trebuie analizată cu atenție.

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie disponibile pentru utilizare imediată tratament și monitorizare medicală adecvate în caz de reacții anafilactice rare determinate de administrarea vaccinului.

Dacă în decurs de 6 săptămâni de la administrarea anterioară a unui vaccin care conține anatoxină tetanică a apărut sindromul Guillain-Barré, decizia de a administra orice vaccin care conține anatoxină tetanică, inclusiv ADACEL, trebuie să se bazeze pe evaluarea atentă a beneficiilor potențiale și a riscurilor posibile.

ADACEL nu trebuie administrat persoanelor cu afecțiuni neurologice progresive, epilepsie necontrolată terapeutic sau encefalopatie progresivă, până la stabilirea unui tratament și stabilizarea afecțiunii.

Imunogenitatea vaccinului poate fi redusă de tratamentul imunosupresor sau de imunodeficiență. În acest caz, dacă este posibil, se recomandă amânarea vaccinării până la dispariția acestor afecțiuni sau finalizarea tratamentului. Totuși, vaccinarea pacienților infectați cu HIV sau a pacienților cu imunodeficiență cronică, cum este SIDA, este recomandată, chiar dacă răspunsul imunologic poate fi limitat.

Precauții la administrare

A nu se administra injectabil intravascular sau intradermic.

Injectiile intramusculare trebuie efectuate cu precauție la pacienții tratați cu anticoagulate sau la pacienți cu tulburări de coagulare, din cauza riscului de hemoragie. În aceste situații, poate fi luată în considerare administrarea ADACEL prin injectare subcutanată profundă, deși există risc crescut de reacții locale.

Sincopa (leșinul) poate apărea după, sau chiar înainte, de administrarea vaccinurilor injectabile, inclusiv a ADACEL. Trebuie luate măsuri pentru a preveni traumatismele prin cădere și pentru a aborda terapeutic reacțiile de tip sincopă.

Capacele moi ale seringilor preumplute (1,5 ml) conțin un derivat de latex din cauciuc natural, care poate provoca reacții alergice la persoanele cu sensibilitate la latex.

Alte considerente

Similar oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu ADACEL să nu protejeze 100% persoanele susceptibile.

Poate să apară un nodul persistent la locul de injectare în cazul utilizării tuturor vaccinurilor adsorbite, în special dacă sunt administrate în straturile superficiale ale țesutului subcutanat.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza rezultatelor obținute din studiile clinice, ADACEL poate fi administrat concomitent cu vaccinul gripal inactivat, vaccinul împotriva hepatitei B și vaccinul inactivat sau cu administrare orală împotriva poliomielitei. În plus, ADACEL poate fi administrat împreună cu vaccinul împotriva virusului papiloma uman (HPV) și/sau vaccinurile meningococice conjugate polizaharidice (serogrupurile A, C, Y și W) (MenACYW) (fie toate cele trei vaccinuri concomitent, fie câte două) (vezi pct. 4.8), conform recomandărilor locale.

În cazul administrării concomitente cu vaccinuri cu utilizare parenterală injectarea trebuie efectuată în membre diferite. Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu alte vaccinuri, produse biologice sau alte medicamente. Totuși, în conformitate cu ghidurile acceptate referitoare la vaccinare, deoarece ADACEL este un vaccin inactivat, poate fi administrat concomitent cu alte vaccinuri sau imunoglobuline, dar în locuri de injectare diferite.

În caz de tratament imunosupresor, vă rugăm să citiți pct. 4.4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

ADACEL poate fi utilizat în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină în conformitate cu recomandările oficiale (vezi pct. 4.2).

Datele privind siguranța provenite din 4 studii controlate, randomizate (310 rezultate obținute din sarcini), 1 studiu observațional prospectiv (546 de rezultate obținute din sarcini), 5 studii observaționale retrospective (124810 rezultate obținute din sarcini) și din supravegherea pasivă a femeilor cărora li s-a administrat ADACEL sau ADACEL POLIO (Tdap-IPV, conținând aceleași cantități de antigene difterice, tetanice și pertussis ca și ADACEL) în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu au evidențiat reacții adverse legate de vaccinare asupra sarcinii sau a sănătății fătului/nou-născutului.

Similar altor vaccinuri inactivate, nu se anticipează că vaccinarea cu ADACEL în timpul oricărui trimestru ar fi dăunătoare pentru făt.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale.

Pentru informații privind răspunsurile imunologice la administrarea vaccinului în timpul sarcinii și eficacitatea acestuia în prevenirea tusei convulsive la sugari, vezi pct. 5.1.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanțele active conținute în ADACEL se elimină în laptele uman, dar s-a observat că anticorpii împotriva antigenelor din vaccin au fost transferați la puii de iepure alăptați. Două studii asupra dezvoltării la animale, efectuate la iepure, nu au evidențiat efecte nocive ale anticorpilor materni induși de vaccin asupra dezvoltării post-natale a puilor.

Totuși, efectul asupra nou-născuților alăptați în cazul administrării ADACEL la mamă nu a fost studiat. Având în vedere că ADACEL este inactivat, este puțin probabil să existe vreun risc pentru sugar. Trebuie evaluate riscurile și beneficiile vaccinării, înainte de a decide imunizarea unei femei care alăptează.

Fertilitatea

ADACEL nu a fost evaluat în studii cu privire la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. ADACEL nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate, ADACEL a fost administrat la un număr total de 4 546 persoane, dintre care 298 copii (cu vârsta între 4 și 6 ani), 1 313 adolescenți (cu vârsta între 11 și 17 ani) și 2 935 adulți (cu vârsta între 18 și 64 ani). Cele mai frecvent raportate reacții adverse după vaccinare au inclus reacțiile la locul de injectare (durere, eritem și tumefiere) care au apărut la 21% - 78% dintre persoanele vaccinate, cefaleea și oboseala care au apărut la 16% - 44% dintre persoanele vaccinate. Aceste semne și simptome au fost, de obicei, de intensitate ușoară și au apărut în decurs de 48 de ore de la vaccinare. Toate reacțiile adverse s-au remis fără sechele.

Analiza siguranței utilizării concomitente a ADACEL sau ADACEL POLIO, administrate împreună cu vaccinurile MenACYW (Menactra sau MenQuadfi) și/sau vaccinurile HPV (Gardasil sau Gardasil 9) a inclus 5 122 de subiecți sănătoși, de sex masculin și feminin, cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani, în cadrul a 6 studii clinice.

Profilul de siguranță general al ADACEL sau ADACEL POLIO fost similar atunci când toate cele trei vaccinuri au fost administrate concomitent, comparativ cu perechile administrate concomitent (ADACEL și Menactra sau ADACEL/ADACEL POLIO și Gardasil/Gardasil 9). Profilul de siguranță al ADACEL POLIO și Gardasil/Gardasil 9 administrate concomitent a fost similar cu cel al Gardasil/Gardasil 9 administrat singur.

În studiile clinice, reacțiile la locul de injectare (durere, eritem, tumefiere și echimoze), precum și cefaleea, starea generală de rău și mialgia au fost observate mai frecvent atunci când toate cele trei vaccinuri au fost administrate simultan sau câte două, comparativ cu momentul în care au fost administrate singure. Per total, diferențele observate în ceea ce privește reacțiile la locul de injectare au fost < 10%, în timp ce diferențele în ceea ce privește cefaleea, starea generală de rău și mialgia au variat de la < 10% la < 28%. Diferența în ceea ce privește ratele febrei între studiile clinice a fost < 2%.

Majoritatea reacțiilor adverse au fost raportate ca fiind de intensitate ușoară până la moderată.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente	($\geq 1/10$)
Frecvente	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvente	($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
Foarte rare	($< 1/10\ 000$)
Cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice și include, de asemenea, reacții adverse suplimentare, care au fost raportate spontan în timpul utilizării ADACEL la nivel mondial, după punerea pe piață. Deoarece reacțiile adverse după punerea pe piață sunt raportate voluntar de către o populație de mărime incertă, nu este întotdeauna posibil să se estimeze cu certitudine frecvența

acestora sau să se stabilească o relație cauzală cu expunerea la vaccin. De aceea, categoria de frecvență „Cu frecvență necunoscută” este atribuită acestor reacții adverse.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice și experiența după punerea pe piață la nivel mondial

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Copii (între 4 și 6 ani)	Adolescenți (între 11 și 17 ani)	Adulți (între 18 și 64 ani)
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacție de hipersensibilitate (anafilactică) (angioedem, edem, erupție cutanată, hipotensiune arterială)*		
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Anorexie (apetit alimentar redus)		
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee		
	Cu frecvență necunoscută	Parestezie*, hipoestezie*, sindrom Guillain-Barré*, nevrită brahială*, pareză facială*, convulsii*, sincopă*, mielită*		
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Miocardită*		
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree	Diaree, greață	Diaree
	Frecvente	Greață, vărsături	Vărsături	Greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată		
	Cu frecvență necunoscută	Prurit*, urticarie*		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente		Durere generalizată sau slăbiciune musculară, artralgie sau tumefiere a articulațiilor	Durere generalizată sau slăbiciune musculară
	Frecvente	Durere generalizată sau slăbiciune musculară, artralgie sau tumefiere a articulațiilor		Artralgie sau tumefiere a articulațiilor
	Cu frecvență necunoscută	Miozită*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate/ astenie	Fatigabilitate/ astenie, stare generală de rău, frisoane	Fatigabilitate/ astenie, stare generală de rău
		Durere, eritem, tumefiere la locul injectării		
	Frecvente	Pirexie, frisoane, adenopatie axilară	Pirexie, adenopatie axilară	Pirexie, frisoane, adenopatie axilară
	Cu frecvență necunoscută	Echimoză la locul injectării*, abces steril la locul injectării*, nodul la locul injectării*		

* Reacții adverse raportate după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

După administrarea de ADACEL la adolescenți și adulți, au apărut reacții extinse la nivelul locului de injectare (>50 mm), inclusiv tumefiere extinsă a membrului, care pornind de la nivelul locului de injectare poate să depășească una sau ambele articulații. Aceste reacții adverse debutează, de obicei, în decurs de 24 - 72 de ore de la vaccinare, putând fi însoțite de eritem, căldură locală, sensibilitate sau durere la nivelul locului de injectare și se remit spontan în următoarele 3 – 5 zile.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al medicamentului ADACEL, după cum este prezentat în Tabelul 1, include date dintr-un studiu clinic efectuat la 298 copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 6 ani, la care s-au administrat anterior un total de 4 doze, inclusiv cele din cadrul schemei de vaccinare primară cu DTaP-IPV combinat cu Hib, la vârsta aproximativă de 2, 4, 6 și 18 luni. În cadrul acestui studiu clinic, cele mai frecvente reacții adverse apărute în decurs de 14 zile de la vaccinare au fost durere la locul injectării (la 39,6% dintre subiecți) și oboseală (la 31,5% dintre subiecți).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antigen pertussis, purificat, în combinație cu anatoxine, codul ATC: J07AJ52

Studii clinice

Răspunsurile imunologice observate la o lună după vaccinare cu ADACEL la 265 de copii, 527 de adolescenți și 743 de adulți, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Răspunsuri imunologice la copii, adolescenți și adulți, la o lună de la vaccinarea cu ADACEL

Anticorp Anti-	Criteriu	Copii (4 - 6 ani) ¹ (N=265) %	Adolescenți (11 - 17ani) ² (N=527) %	Adulți (18 - 64 ani) ² (N=743) %
Difterie (SN, UI/ml)	≥0,1	100	99,8	94,1
Tetanos (ELISA, UI/ml sau UE/ml)	≥0,1	100	100	100
Pertussis (ELISA, UE/ml)	Răspuns la rapel ³			
PT		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: anatoxină difterică [doză pediatrică], tetanică și pertussis acelar; ELISA: analiză imunoenzimatică; UE: unități ELISA; UI: unități internaționale; N: numărul de participanți cu datele disponibile; SN: seroneutralizare.

¹Studiul Td508 a fost efectuat în Canada la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 6 ani.

²Studiul Td506 a fost efectuat în Statele Unite la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 și 17 ani și adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani.

³Pentru copiii din studiul Td508 care au fost vaccinați anterior cu DTaP la vârsta de 2, 4, 6 și 18 luni, un răspuns la rapel este definit ca o creștere de 4 ori a titrului de anticorpi anti-pertussis. Pentru adolescenții și adulții din studiul Td506, un răspuns la rapel este definit ca o creștere de 2 ori a titrurilor de anticorpi anti-pertussis la participanții cu o concentrație ridicată pre-vaccinare și o creștere de 4 ori la participanții cu un titru scăzut pre-vaccinare.

S-a demonstrat că profilul de siguranță și imunogenitatea ADACEL la adulți și adolescenți sunt comparabile cu cele observate în cazul administrării unei doze unice de vaccin diftero-tetanic (dT) adsorbit pentru adulți, conținând aceeași cantitate de anatoxină tetanică și difterică.

Nu s-au stabilit corelațiile serologice în ceea ce privește protecția împotriva tusei convulsive. Comparând cu datele obținute din Studiile Sweden I de eficacitate împotriva pertussis, efectuate între 1992 și 1996, în cadrul cărora imunizarea primară cu vaccinul DTaP pediatric cu pertussis acelar produs de Sanofi Pasteur a confirmat eficacitatea de 85% în ceea ce privește efectul protector împotriva tusei convulsive, se poate considera că ADACEL a determinat răspunsuri imunologice protectoare. După administrarea unei doze de rapel de ADACEL la adolescenți și adulți, titrurile de anticorpi antipertussis pentru toate antigenele au fost mai mari decât cele observate într-un studiu de contaminare în cadrul aceleiași rezidențe, inclus în studiul de eficacitate.

Tabelul 3: Raportul dintre TMG (titrurile medii geometrice) pentru anticorpi pertussis observate la o lună după administrarea unei doze de ADACEL la adolescenți și adulți și cele observate la o lună după vaccinarea cu DTaP la sugari, la vârsta de 2, 4 și 6 luni, în studiul de eficacitate Sweden I (Populația PPI¹)

	Adolescenți (11-17 ani) ²	Adulți (18-64 ani) ²
	Raport TMG ADACEL/DTaP ³ (Î 95%)	Raport TMG ADACEL/DTaP ³ (Î 95%)
Participanți	N=524-526	N=741
Anti-PT	3,6 (2,8; 4,5)	2,1 (1,6; 2,7)

	Adolescenți (11-17 ani)²	Adulți (18-64 ani)²
	Raport TMG ADACEL/DTaP³ (Î 95%)	Raport TMG ADACEL/DTaP³ (Î 95%)
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: anatoxină difterică [doză pediatrică], tetanică și pertussis acellular; CMG: concentrația medie geometrică; N: numărul de participanți cu datele disponibile; PPI: imunogenitate per protocol

¹Participanți eligibili pentru care au fost disponibile date privind imunogenitatea.

²Studiul Td506 a fost efectuat în Statele Unite la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 și 17 ani și adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani. CMG ale anticorpilor, măsurate în unități ELISA au fost calculate separat pentru sugari, adolescenți și adulți.

³N = 80, numărul de sugari cărora li s-a administrat DTaP la vârsta de 2,4 și 6 luni pentru care sunt disponibile date după administrarea celei de a 3-a doze (seruri din Studiul de Eficacitate Sweden I au fost testate în același timp cu probe din studiul Td506).

⁴TMG rezultate în urma administrării ADACEL nu au fost inferioare TMG rezultate în urma administrării DTaP (limita inferioară a Î 95% pentru raportul dintre TMG pentru ADACEL și DTaP >0,67).

Persistența anticorpilor

Au fost efectuate studii serologice privind persistența anticorpilor la 3, 5 și 10 ani, la subiecți imunizați anterior cu o singură doză de rapel de ADACEL. Persistența seroprotecției la difterie și tetanos și seropozitivitatea la pertussis este rezumată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Persistența seroprotecției/Ratele de seropozitivitate (%) la copii, adolescenți și adulți, la 3, 5 și 10 ani după o doză de ADACEL (Populație PPI¹)

		Copii (4-6 ani) ²	Adolescenți (11-17 ani) ³				Adulți (18-64 ani) ³		
Moment de la administrarea ADACEL		5 ani	3 ani	5 ani	10 ani	3 ani	5 ani	10 ani	
Participanți		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136	
Anticorp anti-		Seroprotecție/Seropozitivitate%							
Difterie (SN, UI/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	
Tetanos (ELISA, UI/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100	
Pertussis (ELISA, EU/ml)	Sero- pozitivita -te 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: analiză imunoenzimatică; UE: unități ELISA; UI: unități internaționale; N: numărul de participanți cu datele disponibile; PPI: imunogenitate per protocol; SN: seroneutralizare.

¹Participanți eligibili pentru care au fost disponibile date privind imunogenitatea pentru cel puțin un anticorp la un moment specificat

²Studiul Td508 a fost efectuat în Canada la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 6 ani.

³Studiul Td506 a fost efectuat în Statele Unite la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 și 17 ani și adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani.

⁴Procentul de participanți cu anticorpi ≥ 5 UE/ml pentru PT, ≥ 3 UE/ml pentru FHA și PRN și ≥ 17 UE/ml pentru FIM pentru perioada de urmărire de 3 ani; ≥ 4 UE/ml pentru PT, PRN și FIM și ≥ 3 UE/ml pentru FHA pentru perioadele de 5 ani și 10 ani.

Imunogenitatea la persoanele nevaccinate anterior sau cu status-ul vaccinării necunoscut

După administrarea unei doze de ADACEL POLIO (Tdap-IPV; care conține aceleași cantități de anatoxine tetanice, difterice și antigene pertussis ca ADACEL) la 330 de adulți cu vârsta ≥ 40 de ani, cărora nu li se administrase niciun vaccin care să conțină anatoxină difterică și tetanică în ultimii 20 de ani:

- $\geq 95,8\%$ dintre adulți au fost seropozitivi (≥ 5 EU/ml) pentru anticorpi la toate antigenelor pertussis conținute în vaccin,
- $82,4\%$ și $92,7\%$ au prezentat seroprotecție împotriva difteriei la un prag de $\geq 0,1$ și respectiv $\geq 0,01$ UI/ml,
- $98,5\%$ și $99,7\%$ au prezentat seroprotecție împotriva tetanosului la un prag $\geq 0,1$ și respectiv $\geq 0,01$ UI/ml,
- și $\geq 98,8\%$ au prezentat seroprotecție împotriva poliomielitei (tipurile 1, 2 și 3) la un prag de diluție $\geq 1:8$.

După administrarea a două doze suplimentare de vaccin care conțineau anatoxină difterică, tetanică și virus poliomielitice inactivate la un număr de 316 subiecți, la o lună și, respectiv, la șase luni după administrarea primei doze, ratele de seroprotecție împotriva difteriei au fost de $94,6\%$ și 100% ($\geq 0,1$ și, respectiv $\geq 0,01$ UI/ml), împotriva tetanosului 100% ($\geq 0,1$ UI/ml) și împotriva poliomielitei (tipurile 1, 2 și 3) 100% (diluție $\geq 1:8$).

Imunogenitatea după vaccinarea repetată

A fost evaluată imunogenitatea ADACEL după vaccinarea repetată la 10 ani după administrarea unei doze anterioare de ADACEL sau ADACEL POLIO. La o lună după vaccinare $\geq 98,5\%$ dintre participanții la studiu au atins titruri de anticorpi seroprotectori ($\geq 0,1$ UI/ml) pentru difterie și tetanos și $\geq 84\%$ au obținut răspunsuri de rapel la antigenelor pertussis. (Un răspuns de rapel la antigenelor pertussis a fost definit ca o concentrație de anticorpi post-vaccinare $\geq$ de 4 ori LLOQ dacă valoarea de pre-vaccinare a fost $<$ LLOQ; $\geq$ de 4 ori valoarea de pre-vaccinare, dacă acesta a fost $\geq$ LLOQ, dar $<$ 4 ori LLOQ; sau de 2 ori valoarea de pre-vaccinare, dacă acesta a fost $\geq$ de 4 ori LLOQ). (LLOQ=Limita Inferioară a Cuantificării în analiza imunoenzimatică ELISA).

Pe baza datelor de urmărire serologică și a datelor de vaccinare repetată, ADACEL poate fi utilizat în locul unui vaccin dT pentru a stimula imunitatea la pertussis, în plus față de imunizarea pentru difterie și tetanos.

Imunogenitatea la femeile gravide

Răspunsurile anticorpilor anti-pertussis la femeile gravide sunt, în general, similare cu cele la femeile care nu sunt gravide. Vaccinarea în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină este optimă pentru transferul de anticorpi către fătul în curs de dezvoltare.

Imunogenitatea împotriva pertussis la sugari (cu vârsta < 3 luni) născuți de femei vaccinate în timpul sarcinii

Datele din 2 studii randomizate, controlate, publicate demonstrează titruri mai mari ale anticorpilor anti-pertussis la naștere și la vârsta de 2 luni (adică înainte de începerea vaccinării lor primare) la sugarii născuți de femei vaccinate cu ADACEL în timpul sarcinii comparativ cu sugarii născuți de femei care nu au fost vaccinate împotriva pertussis în timpul sarcinii.

În primul studiu, la 33 de femei gravide s-a administrat ADACEL și la 15 s-a administrat placebo soluție salină, începând cu săptămâna 30 până la săptămâna 32 de sarcină. Concentrațiile medii geometrice (CMG) în UE/ml pentru anticorpii anti-pertussis la antigenelor PT, FHA, PRN și FIM la sugarii născuți de femei vaccinate au fost de 68,8; 234,2; 226,8 și 1867,0 la naștere și respectiv, 20,6; 99,1; 75,7 și 510,4 la vârsta de 2 luni. La sugarii din grupul de control, CMG-urile corespunzătoare au

fost de 14,0; 25,1; 14,4 și 48,5 la naștere și de 5,3; 6,6; 5,2 și 12,0 la 2 luni. Rapoartele CMG (ADACEL/grup de control) au fost de 4,9; 9,3; 15,8 și 38,5 la naștere și de 3,9; 15,0; 14,6 și 42,5 la 2 luni.

În cadrul celui de-al doilea studiu, la 134 de femei gravide s-a administrat ADACEL și la 138 s-a administrat un vaccin de control tetanic și difteric la o vârstă gestațională medie de 34,5 săptămâni. CMG-urile (UE/ml) pentru anticorpii anti-pertussis la antigenele PT, FHA, PRN și FIM la sugarii născuți de femei vaccinate au fost de 54,2; 184,2; 294,1 și 939,6 la naștere și, respectiv 14,1; 51,0; 76,8 și 220,0 la vârsta de 2 luni. La sugarii din grupul de control, CMG-urile corespunzătoare au fost 9,5; 21,4; 11,2 și 31,5 la naștere și 3,6; 6,1; 4,4 și 9,0 la 2 luni. Rapoartele CMG (ADACEL/grupul de control) au fost de 5,7; 8,6; 26,3 și 29,8 la naștere și de 3,9; 8,4; 17,5 și 24,4 la 2 luni.

Aceste titruri mai mari de anticorpi trebuie să asigure sugarului imunitate pasivă împotriva pertussis în primele 2 până la 3 luni de viață, după cum s-a demonstrat în studiile de eficacitate observaționale.

Imunogenitatea la sugari și copii mici născuți de femei vaccinate în timpul sarcinii

Pentru sugarii născuți de femei vaccinate cu ADACEL sau ADACEL POLIO în timpul sarcinii, imunogenicitatea vaccinării de rutină la sugari a fost evaluată în câteva studii publicate. Datele privind răspunsul sugarului la antigenele pertussis și non-pertussis au fost evaluate în primul an de viață.

Anticorpii materni derivați după vaccinarea cu ADACEL sau ADACEL POLIO în timpul sarcinii pot fi asociați cu diminuarea răspunsului imun al sugarului la imunizarea activă împotriva pertussis. Pe baza studiilor epidemiologice actuale, este posibil ca această diminuare să nu aibă relevanță clinică. Datele din mai multe studii clinice nu au arătat nicio diminuare relevantă din punct de vedere clinic în urma vaccinării în timpul sarcinii cu ADACEL sau ADACEL POLIO și asupra răspunsurilor sugarilor sau copiilor mici la antigenele difterice, tetanice, *Haemophilus influenzae* tip b, poliovirus inactivat sau pneumococice.

Eficacitatea împotriva pertussis la sugarii născuți de femei vaccinate în timpul sarcinii

Eficacitatea vaccinului în primele 2-3 luni de viață pentru sugarii născuți de femei vaccinate împotriva pertussis în al treilea trimestru de sarcină a fost evaluată în 3 studii observaționale. Eficacitatea generală este de > 90%.

Tabelul 5: Eficacitatea vaccinului (EV) împotriva tusei convulsive la sugarii mici, ale căror mame au fost vaccinate în timpul sarcinii cu ADACEL sau ADACEL POLIO în cadrul a 3 studii retrospective.

Locație	Vaccin	EV (Î 95%)	Metoda de estimare a EV	Perioada de urmărire a sugarului
Marea Britanie	ADACEL POLIO	93% (81; 97)	Studiu caz-control (model de „nepotrivire”)	2 luni
Statele Unite ale Americii	ADACEL*	91,4% (19,5;99,1)	Studiu de cohortă (model de „regresie”)	2 luni
Marea Britanie	ADACEL POLIO	93% (89; 95)	Screening (acoperire vaccinală)	3 luni

*Aproximativ 99% dintre femei au fost vaccinate cu ADACEL

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În cazul vaccinurilor, nu este necesară evaluarea proprietăților farmacocinetice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea în timpul sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fenoxietanol

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, ADACEL nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

A nu se congela. A se arunca vaccinul, dacă a fost congelat.

A se ține seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Datele de stabilitate indică faptul că componentele vaccinului sunt stabile la temperaturi până la 25°C timp de 72 de ore. La sfârșitul acestei perioade, ADACEL trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date sunt destinate pentru a ghida profesioniștii din domeniul sănătății numai în cazul unei deviații temporare de temperatură.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ADACEL în seringi preumplute de 1,5 ml cu capac pentru vârf moale

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (din sticlă tip I), prevăzută cu piston (din elastomer bromobutilic) și adaptor Luer lock, cu capac pentru vârf moale (care conține cauciuc).

Mărimi de ambalaj de 1 sau 10 seringi preumplute fără ac(ace).

Mărimi de ambalaj de 1 sau 10 seringi preumplute cu 1 sau 2 ac(ace) separat(separate) (oțel inoxidabil).

Capacele moi ale seringilor preumplute conțin un derivat de latex din cauciuc natural.

ADACEL în seringi preumplute de 1 ml, cu capac pentru vârf rigid

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (din sticlă tip I), prevăzută cu piston (din elastomer clorobutilic) și adaptor Luer lock, cu capac pentru vârf rigid (izopren bromobutil sintetic + polipropilenă).

Mărimi de ambalaj de 1 sau 10 seringi preumplute fără ac(ace).

Mărimi de ambalaj de 1 seringă preumplută cu 1 sau 2 ac(ace) separat(separate) (oțel inoxidabil).

Mărimile de ambalaj de 10 seringi preumplute cu câte 1 ac separat (oțel inoxidabil).

Mărimi de ambalaj de 1 sau 10 seringi preumplute cu ac separat (ace separate) prevăzut(e) cu scut de siguranță (policarbonat).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

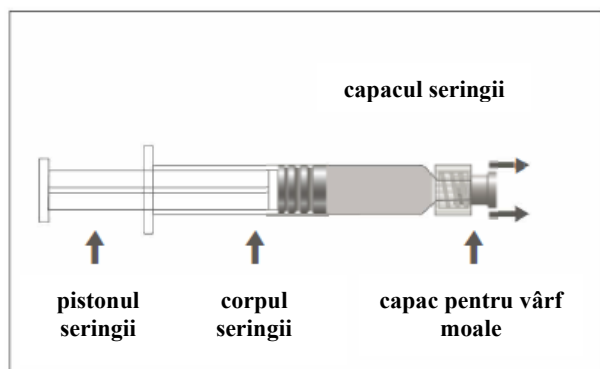
Aspectul normal al vaccinului este de suspensie albă, ușor opalescentă, omogenă, care poate sedimenta și forma agregate sub formă de grămezi sau de fulgi în timpul depozitării. Înainte de administrarea vaccinului, a se agita bine seringă preumplută, pentru omogenizarea suspensiei. Dacă sunt prezente agregate, produsul poate fi agitat din nou până când se obține o suspensie omogenă.

Pregătirea pentru administrare

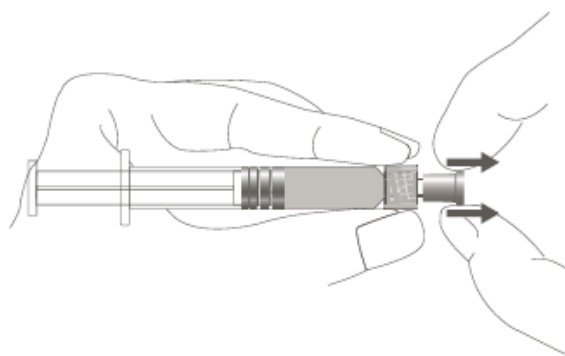
Seringa preumplută poate fi furnizată cu un adaptor Luer Lock cu capac pentru vârful moale (imaginea A) sau cu capac pentru vârful rigid (imaginea B). Seringa cu suspensie injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul oricăror particule străine, scurgeri, activare prematură a pistonului sau etanșare defectuoasă a vârfului, aruncați seringă preumplută. Seringa este destinată pentru o singură utilizare și nu trebuie reutilizată.

Instrucțiuni de utilizare a seringii preumplute Luer Lock:

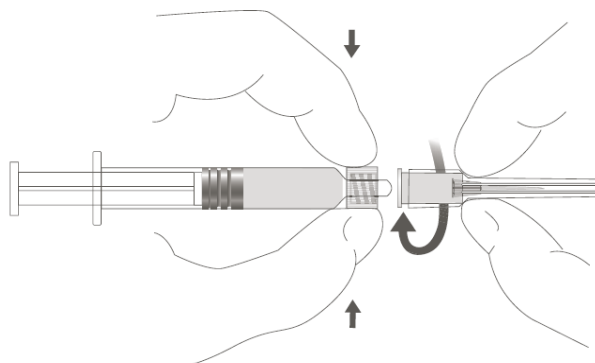
Imaginea A: Seringă Luer Lock cu capac pentru vârful moale



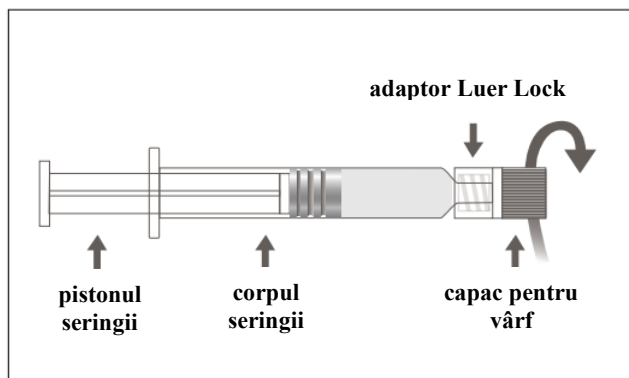
Pasul 1: Ținând capacul seringii cu o mână (evitați să țineți pistonul sau corpul seringii), trageți capacul vârfului.



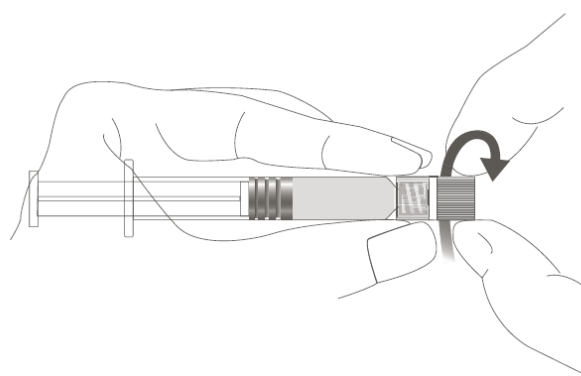
Pasul 2: Pentru a atașa acul la seringă, răsuciți ușor acul în sensul acelor de ceasornic în seringă până când se simte o ușoară rezistență.



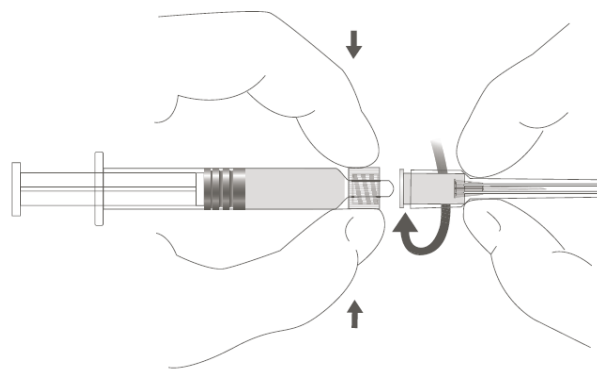
Imaginea B: Seringă Luer Lock cu capac pentru vârf rigid



Pasul 1: Ținând adaptorul Luer Lock cu o mână (evitați să țineți pistonul sau corpul seringii), deșurubați capacul vârfului răsucindu-l.



Pasul 2: Pentru a atașa acul la seringă, răsuciți ușor acul în adaptorul Luer Lock al seringii până când se simte o ușoară rezistență.



<Instrucțiuni de utilizare a acului securizat cu seringă preumplută Luer Lock:

Urmați pașii 1 și 2 de mai sus pentru a pregăti seringă Luer Lock și acul pentru atașare

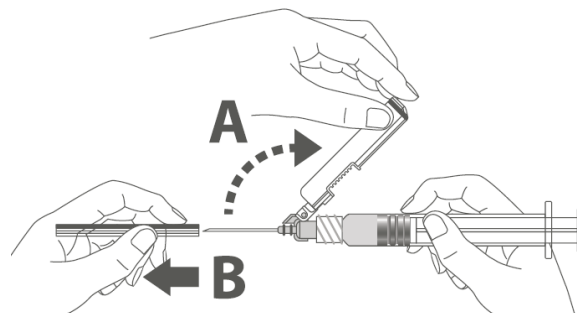
Imaginea C: Ac securizat (interiorul carcasei)	Imaginea D: Componentele acului securizat (pregătite pentru utilizare)

Pasul 3: Scoateți carcasa acului securizat direct. Acul este acoperit cu scutul de siguranță și cu dispozitivul de protecție.

Pasul 4:

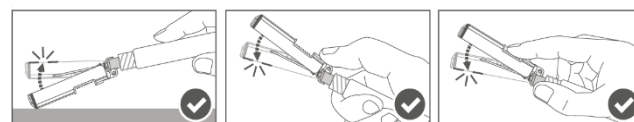
A: Îndepărtați scutul de siguranță de pe ac și dinspre corpul seringii în unghiul indicat.

B: Trageți dispozitivul de protecție direct.



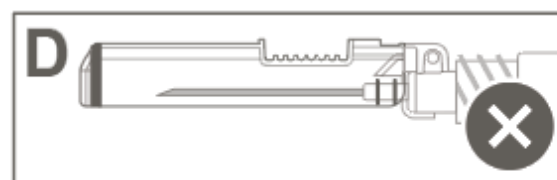
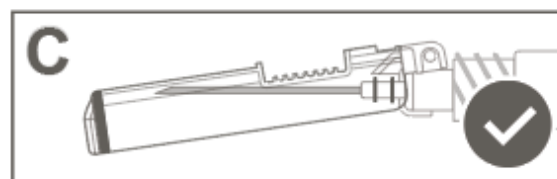
Pasul 5: După ce injectarea este completă, blocați (activați) scutul de siguranță folosind una dintre cele trei (3) tehnici ilustrate cu **o singură mână**: activarea pe o suprafață, cu degetul mare sau cu degetul arătător.

Notă: Activarea este verificată printr-un „clic” sonor și/sau tactil.



Pasul 6: Inspectați vizual activarea scutului de siguranță. Scutul de siguranță trebuie să fie **complet blocat (activat)**, așa cum se arată în figura C.

Figura D arată că scutul de protecție **NU** este **complet blocat (nu este activat)**.



Atenționare: Nu încercați să deblocați (dezactivați) dispozitivul de siguranță forțând acul să iasă din scutul de siguranță.

>

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Capacul acelor nu trebuie pus la loc.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13847/2021/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Mai 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației - Aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2026