

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

ADACEL POLIO, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično, komponentno) i poliomijelitisa (inaktivirano) sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbirano

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

Toksoid difterije .....	najmanje 2 IU <sup>1</sup> (2 Lf)
Toksoid tetanusa .....	najmanje 20 IU <sup>1</sup> (5 Lf)
Antigene hripavca	
Toksoid hripavca .....	2,5 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin .....	5 mikrograma
Pertaktin .....	3 mikrograma
Fimbrije tipa 2 i 3 .....	5 mikrograma
Poliiovirus (inaktiviran) <sup>2</sup>	
Tip 1 (Mahoney).....	29 D antigen jedinica <sup>3</sup>
Tip 2 (MEF-1) .....	7 D antigen jedinica <sup>3</sup>
Tip 3 (Saukett).....	26 D antigen jedinica <sup>3</sup>
Adsorbirano na aluminijev fosfat .....	1,5 mg (0,33 mg Al <sup>3+</sup> )

<sup>1</sup> Kao donja granica pouzdanosti (p = 0,95) aktivnosti mjerene testom opisanim u Europskoj farmakopeji.

<sup>2</sup> Kultiviran na Vero stanicama.

<sup>3</sup> Ove količine antigena su strogo jednake kao one prethodno izražene kao 40-8-32 D antigen jedinice, za tip virusa 1, 2 i 3, kada se mjere drugom prikladnom imunokemijskom metodom.

ADACEL POLIO može sadržavati tragove formaldehida, glutaraldehida, streptomicina, neomicina, polimiksina B i govedeg serumskog albumina, koji se koriste tijekom procesa proizvodnje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

ADACEL POLIO je jednolična, mutna, bijela suspenzija.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

ADACEL POLIO (Tdap-IPV) je indiciran za:

docjepljivanje u sklopu aktivne imunizacije protiv difterije, tetanusa, hripavca i poliomijelitisa u osoba od navršene 3 godine života koje su primile primarnu seriju cijepljenja.

pasivnu zaštitu od hripavca u ranoj dojenačkoj dobi nakon imunizacije majke tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.2, 4.6 i 5.1).

ADACEL POLIO treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Jedna injekcija jedne doze cjepiva (0,5 ml) preporučuje se svim dobnim skupinama u kojih je indicirano cijepljenje.

U adolescenata i odraslih u kojih je status cijepljenja protiv difterije ili tetanusa nepoznat ili nepotpun jedna doza cjepiva ADACEL POLIO može se primijeniti u sklopu serije cijepljenja za zaštitu od hripavca i poliomijelitisa, a u većini slučajeva i od tetanusa i difterije. Mjesec dana kasnije može se primijeniti dodatna doza cjepiva koje sadrži toksoide difterije i tetanusa (dT), a 6 mjeseci nakon prve doze može se primijeniti i treća doza cjepiva koje sadrži toksoid difterije ili toksoide difterije i tetanusa, radi optimizacije zaštite od tih bolesti (vidjeti dio 5.1). Broj i raspored primjene doza treba utvrditi u skladu s lokalnim preporukama.

ADACEL POLIO se može koristiti zadocjepljivanje u svrhu poticanja imunosti protiv difterije, tetanusa i hripavca u intervalima od 5 do 10 godina (vidjeti dio 5.1).

ADACEL POLIO se može primijeniti prilikom zbrinjavanja ozljeda kod kojih postoji rizik od razvoja tetanusa, uz istodobnu primjenu imunoglobulina protiv tetanusa ili bez nje, u skladu sa službenim preporukama.

ADACEL POLIO se može primijeniti trudnicama tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće s ciljem pružanja pasivne zaštite dojenčadi od hripavca (vidjeti dijelove 4.1, 4.6 i 5.1).

### Način primjene

Potrebno je intramuskularno primijeniti samo jednu injekciju jedne doze (0,5 ml) cjepiva ADACEL POLIO. Preporučeno je primijeniti cjepivo u deltoidni mišić.

ADACEL POLIO se ne smije primjenjivati u glutealno područje, a ne smije se primijeniti ni intradermalnim ili supkutanim putem (u iznimnim se okolnostima može razmotriti supkutana primjena, vidjeti dio 4.4).

*Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

## 4.3 Kontraindikacije

- ADACEL POLIO se ne smije primijeniti osobama s poznatom preosjetljivošću na:
  - cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca ili poliomijelitisa
  - bilo koji drugi sastojak cjepiva (vidjeti dio 6.1)

- bilo koju ostatnu tvar koja može zaostati iz procesa proizvodnje (formaldehid, glutaraldehid, streptomycin, neomicin, polimiksin B i goveđi serumski albumin) i biti prisutna u tragovima koji se ne mogu izmjeriti.
- ADACEL POLIO se ne smije primijeniti osobama koje su doživjele encefalopatiju nepoznata uzroka unutar 7 dana od prethodne imunizacije cjepivom koje sadrži komponentu protiv hripavca.
- Kao i kod drugih cjepiva, primjenu cjepiva ADACEL POLIO treba odgoditi u osoba s teškom akutnom bolešću praćenom vrućicom. Prisutnost manje infekcije (npr. blage infekcije gornjih dišnih putova) nije kontraindikacija za primjenu.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

ADACEL POLIO se ne smije koristiti za primarnu imunizaciju.

Za određivanje intervala između docjepljivanja dozom cjepiva ADACEL POLIO i prethodnog docjepljivanja dozama cjepiva koja sadrže komponente protiv difterije i/ili tetanusa u načelu se treba pridržavati službenih preporuka. Klinički podaci prikupljeni u odraslih pokazali su da nije bilo klinički važne razlike u stopama nuspojava povezanih s primjenom cjepiva ADACEL POLIO kada je primijenjen samo 4 tjedna nakon doze cjepiva koje je sadržavalo komponente protiv difterije i/ili tetanusa u odnosu na njegovu primjenu najmanje 5 godina nakon takvog cjepiva.

##### Prije cijepjenja

Cijepljenju treba prethoditi pregled medicinske anamneze osobe (osobito prethodnih cijepjenja i mogućih štetnih događaja). U osoba koje u anamnezi imaju ozbiljnu ili tešku reakciju unutar 48 sati nakon prethodne injekcije cjepiva sličnog sastava, primjena cjepiva ADACEL POLIO mora se pažljivo razmotriti.

Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, potrebno je osigurati trenutačnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Ako je unutar 6 tjedana nakon prethodne primjene cjepiva koje je sadržavalo toksoid tetanusa nastupio Guillain-Barréov sindrom, pri donošenju odluke o primjeni bilo kojeg cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa, uključujući ADACEL POLIO, potrebno je pažljivo razmotriti moguće koristi i rizike.

ADACEL POLIO se ne smije primijeniti osobama s progresivnim ili nestabilnim neurološkim poremećajem, nekontroliranom epilepsijom ili progresivnom encefalopatijom dok se ne utvrdi režim liječenja i dok se stanje ne stabilizira.

Na stopu i težinu štetnih događaja u primatelja antigena toksoida tetanusa utječu broj prethodnih doza i razina postojećih antitoksina.

Imunosupresijsko liječenje ili imunodeficijencija mogu smanjiti imunogenost cjepiva. Ako je to izvedivo, preporučuje se odgoditi cijepjenje do povlačenja takve bolesti ili završetka liječenja. Međutim, osobe zaražene HIV-om ili one s kroničnom imunodeficijencijom, kao što su osobe s AIDS-om, preporučuje se cijepiti čak i ako bi odgovor protutijela mogao biti ograničen.

##### Mjere opreza kod primjene

Cjepivo se ne smije primijeniti intravaskularnom ni intradermalnom injekcijom.

Intramuskularne injekcije treba davati uz oprez bolesnicima koji primaju antikoagulacijsku terapiju ili imaju poremećaj koagulacije, zbog rizika od krvarenja. U tim se situacijama u skladu sa službenim preporukama može razmotriti primjena cjepiva ADACEL POLIO dubokom supkutanom injekcijom, premda u tom slučaju postoji rizik od pojačanih lokalnih reakcija.

Nakon, a ponekad čak i prije primjene cjepiva koja se daju injekcijom, uključujući ADACEL POLIO, može doći do sinkope (nesvjestice). Moraju postojati procedure za sprječavanje ozljede pri padu i zbrinjavanje sinkopnih reakcija.

#### Ostale mjere opreza

Kao i kod svih drugih cjepiva, zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba (vidjeti dio 5.1).

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Pomoćne tvari s poznatim učincima

ADACEL POLIO sadrži 1,01 miligram alkohola (etanola) u jednoj dozi od 0,5 ml. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Kod svih adsorbiranih cjepiva može doći do nastanka perzistirajućeg čvorića na mjestu injiciranja, osobito ako se ona primijene u površinske slojeve supkutanog tkiva.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Prema rezultatima kliničkog ispitivanja provedenog u osoba u dobi od 60 ili više godina, ADACEL POLIO se može primijeniti istodobno s dozom inaktiviranog cjepiva protiv gripe.

ADACEL POLIO se može primijeniti istodobno s dozom cjepiva protiv hepatitisa B.

ADACEL POLIO se može primijeniti istodobno s dozom rekombinantnog cjepiva protiv humanog papilomavirusa, bez značajnog utjecaja na odgovor protutijela na bilo koji sastojak ijednoga od tih dvaju cjepiva. Međutim, u skupini koja je istodobno primila ta dva cjepiva opažen je trend nižih geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) protutijela na HPV. Klinički značaj tog opažanja nije poznat. To je utvrđeno na temelju rezultata iz kliničkog ispitivanja u kojem je ADACEL POLIO primijenjen istodobno s prvom dozom cjepiva Gardasil (vidjeti dio 4.8).

Injekcije se moraju primijeniti u različite ekstremitete. Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim cjepivima, biološkim lijekovima ili drugim lijekovima. Međutim, ADACEL POLIO je inaktivirano cjepivo i stoga se prema općeprihvaćenim smjernicama za imunizaciju može primijeniti istodobno s drugim cjepivima ili imunoglobulinima, pod uvjetom da se injiciraju u različita mjesta.

Za primjenu u slučaju imunosupresijske terapije vidjeti dio 4.4.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

ADACEL POLIO se može koristiti tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dio 4.2).

Podaci o sigurnosti prikupljeni u 4 randomizirana kontrolirana ispitivanja (310 ishoda trudnoće), 1 prospektivnog opservacijskog ispitivanja (546 ishoda trudnoće) i 5 retrospektivnih opservacijskih ispitivanja (124 810 ishoda trudnoće) te tijekom pasivnog praćenja žena koje su primile cjepivo ADACEL POLIO ili COVAXiS (Tdap; sadrži iste količine antigena tetanusa, difterije i hripavca kao i cjepivo ADACEL POLIO) tijekom drugog ili trećeg tromjesečja nisu ukazali na štetan učinak na trudnoću ili zdravlje ploda/novorodjenčeta povezan s cjepivom. Kao i kod drugih inaktiviranih cjepiva, ne očekuje se da će cijepljenje cjepivom ADACEL POLIO u bilo kojem tromjesečju naškoditi plodu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ni postnatalni razvoj.

Za informacije o imunološkim odgovorima na cijepljenje tijekom trudnoće i učinkovitosti cjepiva kod sprječavanja hripavca u dojenčadi, vidjeti dio 5.1.

### Dojenje

Učinak primjene cjepiva ADACEL POLIO tijekom laktacije nije ocjenjivan. Međutim, ADACEL POLIO sadrži toksoide ili inaktivirane antigene, pa se ne očekuje rizik za dojenče. Zdravstveni radnici trebaju procijeniti korist primjene cjepiva ADACEL POLIO dojiljama u odnosu na rizik.

### Plodnost

ADACEL POLIO nije ocjenjivan u ispitivanjima plodnosti.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. ADACEL POLIO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim je ispitivanjima ADACEL POLIO primijenjen u ukupno 1384 osoba, uključujući 390 djece u dobi od 3 do 6 godina te 994 adolescenta i odrasle osobe. Najčešće prijavljene reakcije nakon cijepjenja uključivale su lokalne reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo i oticanje). Ti su znakovi i simptomi obično bili blagog intenziteta, a javili su se unutar 48 sati nakon cijepjenja (među djecom u dobi od 3 do 6 godina nuspojave su opažene od 24 sata do 7 dana nakon cijepjenja). Svi su se oni povukli bez posljedica.

Opažen je trend viših stopa lokalnih i sustavnih reakcija u adolescenata nego u odraslih. U obje je dobne skupine bol na mjestu injiciranja bila najčešća nuspojava.

Lokalne nuspojave s kasnim nastupom (tj. lokalne nuspojave koje su nastupile ili čija se težina povećala 3 do 14 dana nakon cijepljenja), kao što su bol na mjestu injiciranja, eritem i oticanje, javile su se u manje od 1,2% osoba. Većina prijavljenih nuspojava nastupila je unutar 24 sata nakon cijepljenja.

U kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo 843 zdrava adolescenta muškog i ženskog spola u dobi od 11 do 17 godina, kod primjene prve doze cjepiva Gardasil istodobno s cjepivom ADACEL POLIO zabilježena je viša stopa oticanja na mjestu injiciranja i glavobolje. Opažene razlike iznosile su < 10%, a u većine su ispitanika nuspojave prijavljene kao blage do umjerene težine.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često	( $\geq 1/10$ )
Često	( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )
Manje često	( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )
Rijetko	( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )
Vrlo rijetko	(< 1/10 000), uključujući pojedinačne slučajeve
Nepoznato	ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka

U Tablici 1 navode se nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima, ali i dodatne nuspojave spontano prijavljene tijekom primjene cjepiva ADACEL POLIO diljem svijeta nakon njegova stavljanja u promet. Podaci o nuspojavama u djece prikupljali su se u kliničkim ispitivanjima provedenima u djece u dobi od 3 do 5 godina i djece u dobi od 5 do 6 godina. Navedena je najveća učestalost opažena u bilo kojem od tih dvaju ispitivanja. Budući da se nuspojave nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljuju dobrovoljno u populaciji čija se veličina ne može sa sigurnošću odrediti, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost niti utvrditi uzročnu povezanost s izlaganjem cjepivu. Stoga se takve nuspojave svrstavaju u kategoriju nepoznate učestalosti.

**Tablica 1. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja diljem svijeta nakon stavljanja cjepiva u promet**

Organski sustav	Učestalost	Djeca u dobi od 3 do 6 godina	Adolescenti i odrasli
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato	limfadenopatija*	
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilačke reakcije, kao što su urtikarija, edem lica i dispneja*	
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često		glavobolja
	često	glavobolja	
	nepoznato	konvulzije, vazovagalna sinkopa, Guillain-Barréov sindrom, paraliza lica, mijelitis, brahijalni neuritis, prolazna parestezija/hipestezija ekstremiteta u koji je cjepivo primijenjeno, omaglica*	
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevi	mučnina
	često	povraćanje mučnina	proljevi, povraćanje
	nepoznato	bol u abdomenu	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često		artralgija/oticanje zglobova, mijalgija
	često	artralgija/oticanje zglobova	
	nepoznato	bol u ekstremitetu u koji je cjepivo primijenjeno*	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor/astenija vrućica†	umor/astenija, zimica
		bol na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja eritem na mjestu injiciranja	
	često	razdražljivost, dermatitis na mjestu injiciranja, modrica na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja	vrućica†
	nepoznato	malaksalost§, bljedilo*, opsežno oticanje ekstremiteta‡, otvrdnuće na mjestu injiciranja*	

\* Nuspojave prijavljene nakon stavljanja cjepiva u promet

† Vrućicom se smatrala tjelesna temperatura  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  u skupinama koje su uključivale djecu te tjelesna temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  u skupini adolescenata i odraslih

‡ Vidjeti dio c)

§ Opaženo vrlo često u adolescenata i odraslih u ispitivanjima u kojima se primjenjivalo cjepivo COVAXiS (Tdap komponenta cjepiva ADACEL POLIO; sadrži iste količine antigena difterije, tetanusa i hripavca)

### Opis odabranih nuspojava

Nakon primjene cjepiva ADACEL POLIO prijavljeno je opsežno oticanje ekstremiteta koje se može protezati od mjesta injiciranja do jednoga ili obaju zglobova ili šire i koje je često povezano s eritemom, a ponekad i mjehurićima. Većina tih reakcija pojavila se unutar 48 sati od cijepljenja i spontano se povukla tijekom prosječno 4 dana, bez posljedica.

Čini se da rizik ovisi o broju prethodnih doza cjepiva d/DTaP, a veći je nakon 4. i 5. doze.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil cjepiva ADACEL POLIO u 390 djece u dobi od 3 do 6 godina naveden u Tablici 1 proizlazi iz dvaju kliničkih ispitivanja:

- U jednom je kliničkom ispitivanju 240 djece primilo primarnu imunizaciju cjepivom DTaP u dobi od 3, 5 i 12 mjeseci, bez dodatne doze u drugoj godini života. Ta su djeca primila ADACEL POLIO u dobi od 5 do 6 godina.
- 150 djece primilo je primarnu imunizaciju cjepivom DTwP u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca (bez dodatne doze u drugoj godini života) i cjepivo ADACEL POLIO u dobi od 3 do 5 godina.

U oba su ispitivanja stope većine sustavnih nuspojava unutar 7 do 10 dana nakon cijepljenja iznosile manje od 10%. Samo su vrućica ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) i umor prijavljeni u više od 10% ispitanika u dobi od 3 do 6 godina. Uz to, razdražljivost je prijavljena u više od 10% ispitanika u dobi od 3 do 5 godina (vidjeti Tablicu 1).

U < 1% djece u dobi od 5 do 6 godina prijavljeno je prolazno teško oticanje nadlaktice u koju je injicirano cjepivo.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nije primjenjivo.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Bakterijska i virusna cjepiva u kombinaciji. Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca i poliomijelitisa  
ATK oznaka: J07CA02

### Klinička ispitivanja

Imunosni odgovori djece u dobi od 3 do 6 godina, adolescenata i odraslih mjesec dana nakon cijepljenja cjepivom ADACEL POLIO prikazani su u tablici u nastavku.



**Tablica 2. Imunosni odgovori 4 tjedna nakon cijepljenja cjepivom ADACEL POLIO**

Protutijelo	Kriteriji	Djeca (3 - 5 godina) <sup>1</sup> (n = 148)	Djeca (5 - 6 godina) <sup>2</sup> (n = 240)	Odrasli i adolescenti <sup>3</sup> (n = 994)
<b>Difterija</b> (SN, IU/ml)	≥ 0,1	100%	99,4%	92,8%
<b>Tetanus</b> (ELISA, IU/ml ili EU/ml) <sup>4</sup>	≥ 0,1	100%	99,5%	100%
<b>Pertusis</b> (ELISA, EU/ml)	≥ 5 <sup>5</sup>			
<b>Toksoid hripavca</b>		99,3%	91,2%	99,7%
<b>Filamentozni Hemaglutinin</b>		99,3%	99,1%	99,9%
<b>Pertaktin</b>		100%	100%	99,6%
<b>Fimbrije tipa 2 i 3</b>		100%	99,5%	99,8%
<b>IPV</b> (SN, titar)	≥ 1:8			
<b>Tip 1</b>		100%	100%	99,9%
<b>Tip 2</b>		100%	100%	100%
<b>Tip 3</b>		100%	100%	100%

ELISA: imunoenzimski test; EU: ELISA jedinice; IPV: cjepivo protiv poliomijelitisa (inaktivirano); IU: internacionalne jedinice; n: broj sudionika koji su primili cjepivo ADACEL POLIO; SN: seroneutralizacija.

<sup>1</sup> Ispitivanja U01-Td5I-303 i U02-Td5I-402 provedena su u Ujedinjenom Kraljevstvu s djecom koja su prethodno primila primarnu seriju cjepiva DTwP i OPV u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca. Ispitivanje U01-Td5I-303 obuhvatilo je djecu u dobi od 3,5 do 5 godina. Ispitivanje U02-Td5I-402 obuhvatilo je djecu u dobi od 3-3,5 godine

<sup>2</sup> Švedsko ispitivanje 5.5 provedeno je u Švedskoj s djecom u dobi od 5 do 6 godina koja su prethodno primila primarnu imunizaciju cjepivima DTaP i IPV u dobi od 3, 5 i 12 mjeseci.

<sup>3</sup> Ispitivanja TD9707 i TD9809 provedena su u Kanadi. Ispitivanje TD9707 obuhvatilo je adolescente u dobi od 11 do 17 godina i odrasle u dobi od 18 do 64 godine. Ispitivanje TD9808 obuhvatilo je adolescente u dobi od 11 do 14 godina.

<sup>4</sup> Jedinice za tetanus razlikovale su se u laboratoriju za ispitivanje. Rezultati su prikazani u IU/ml za švedsko ispitivanje 5.5, a u EU/ml za druga ispitivanja.

<sup>5</sup> Razine protutijela od ≥ 5 EU/ml pretpostavljene su kao mogući zamjenski biljeg za zaštitu od hripavca u članku autora Storsaeter J. et al. Vaccine 1998;16:1907-16.

Primjena cjepiva ADACEL POLIO u djece u dobi od 3 do 6 godina temelji se na ispitivanjima u kojima se ADACEL POLIO primjenjivao kao četvrta doza (prva doza docjepljivanja) cjepiva protiv difterije, tetanusa, hripavca i poliomijelitisa. Opaženi su robusni imunološki odgovori nakon samo jedne doze cjepiva ADACEL POLIO među djecom koja su prethodno primila primarnu seriju cjepiva ili cjelostaničnim cjepivom protiv hripavca (DTwP) i oralnim cjepivom protiv poliomijelitisa (ispitivanja iz Ujedinjenog Kraljevstva; djeca u dobi od 3 do 5 godina) ili nestaničnim cjepivom protiv hripavca (DTaP) i inaktiviranim cjepivom protiv poliomijelitisa (ispitivanje iz Švedske; djeca u dobi od 5 do 6 godina) tijekom dojenačke dobi.

Sigurnost i imunogenost cjepiva ADACEL POLIO u odraslih i adolescenata pokazale su se usporedivima s onima opaženima nakon docjepljivanja samo jednom dozom adsorbiranog cjepiva protiv tetanusa i difterije ili adosrbiranog cjepiva protiv tetanusa, difterije i poliomijelitisa koje je sadržavalo sličnu količinu toksoida tetanusa i difterije te inaktiviranog poliovirusa tipova 1, 2 i 3.

Niža stopa odgovora na toksoid tetanusa u odraslih vjerojatno odražava uključivanje nekih sudionika čija je imunizacijska anamneza bila nepoznata ili cjepni status nepotpun.

Nisu utvrđeni serološki korelati zaštite od hripavca. Nakon usporedbe s podacima iz švedskih ispitivanja djelotvornosti cjepiva protiv hripavca provedenih između 1992. i 1996. godine (Sweden I), u kojima je nakon primarne imunizacije dojenačkom formulacijom cjepiva DTaP proizvođača Sanofi Pasteur, s nestaničnom komponentom hripavca, potvrđena zaštitna djelotvornost protiv hripavca od 85%, smatra se da je ADACEL POLIO izazvao zaštitne imunološke odgovore u djece, adolescenata i odraslih u kliničkim ispitivanjima.

### Postojanost protutijela

Tijekom praćenja u sklopu pivotalnih ispitivanja cjepiva COVAXiS prikupljeni su serološki podaci nakon 3, 5 i 10 godina u osoba koje su prethodno primile samo jednu dozu docjepljivanja cjepivom COVAXiS. Podaci o postojanosti serozaštite od difterije i tetanusa te seropozitivnosti na hripavac sažeto su prikazani u Tablici 3.

**Tablica 3. Postojanost serozaštite/stope seropozitivnosti (%) u djece, adolescenata i odraslih osoba 3, 5 i 10 godina nakon doze cjepiva COVAXiS (Tdap komponente cjepiva ADACEL POLIO) (populacija liječena prema planu ispitivanja u kojoj se ocjenjivala imunogenost<sup>1</sup>)**

		Djeca (4 - 6 godina) <sup>2</sup>	Adolescenti (11 - 17 godina) <sup>3</sup>				Odrasli (18 - 64 godine) <sup>3</sup>		
Vrijeme od primjene doze cjepiva COVAXiS		5 god.	3 god.	5 god.	10 god.	3 god.	5 god.	10 god.	
Sudionici		N = 128-150	N = 300	N = 204-206	N = 28-39	N = 292	N = 237-238	N = 120-136	
<b>Protutijelo</b>		<b>% serozaštite/seropozitivnosti</b>							
<b>Difterija</b> (SN, IU/ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6	
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3	
<b>Tetanus</b> (ELISA, IU/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100	
<b>Hripavac</b> (ELISA, EU/ml)	Sero- pozitivnost <sup>4</sup>								
<b>PT</b>		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8	
<b>FHA</b>		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100	
<b>PRN</b>		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3	
<b>FIM</b>		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5	

ELISA: imunoenzimski test; EU: ELISA jedinice; IU: internacionalne jedinice; N: broj sudionika za koje su bili dostupni podaci; SN: seroneutralizacija; PT: toksoid hripavca; FHA: filamentozni hemaglutinin; PRN: pertaktin; FIM: fimbrije

<sup>1</sup> Sudionici koji su ispunjavali kriterije i za koje su bili dostupni podaci o imunogenosti za najmanje jedno protutijelo u specificiranoj vremenskoj točki

<sup>2</sup> Ispitivanje Td508 provedeno je u Kanadi s djecom u dobi od 4 do 6 godina.

<sup>3</sup> Ispitivanje Td506 provedeno je u Sjedinjenim Američkim Državama s adolescentima u dobi od 11 do 17 godina i odraslim osobama u dobi od 18 do 64 godine.

<sup>4</sup> Postotak sudionika kojima je razina protutijela iznosila ≥ 5 EU/ml za PT, >3 za FHA i PRN te ≥ 17 EU/ml za FIM pri praćenju nakon 3 godine odnosno ≥ 4 EU/ml za PT, PRN i FIM te ≥ 3 EU/ml za FHA pri praćenju nakon 5 i 10 godina

Tijekom ispitivanja praćenja nakon primjene cjepiva ADACEL POLIO prikupljeni su serološki podaci nakon 1, 3, 5 i 10 godina u osoba koje su prethodno primile samo jednu dozu docjepljivanja cjepivom ADACEL POLIO. Podaci o postojanosti serozaštite od difterije i tetanusa, seropozitivnosti na hripavac te serozaštitne razine protutijela (razrjeđenje u omjeru ≥ 1:8) za svaki poliovirus (tip 1, 2 i 3) sažeto su prikazani u Tablici 4.

**Tablica 4. Postojanost serozaštite/stope seropozitivnosti (%) u djece, adolescenata i odraslih osoba 1, 3, 5 i 10 godina nakon doze cjepiva ADACEL POLIO (ITT populacija<sup>1</sup>)**

		Djeca (3,5 - 5 godina) <sup>2</sup>			Adolescenti (11 - 17 godina) <sup>2</sup>				Odrasli (18 - 64 godine) <sup>2</sup>			
Vrijeme od primjene doze cjepiva ADACEL POLIO		1 god.	3 god.	5 god.	1 god.	3 god.	5 god.	10 god.	1 god.	3 god.	5 god.	10 god.
Sudionici		N=36- 37	N=36	N=38- 48	N=64	N=117	N=108	N=97- 107	N=32	N=135- 136	N=127	N=67 -79
Protutijelo		% serozaštite/seropozitivnosti										
Difterija (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
Hripavac (ELISA, EU/mL)	sero- pozitivost <sup>3,4</sup>											
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, titar)	≥ 1:8											
Tip 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Tip 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Tip 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: imunoenzimski test; EU: ELISA jedinice; IPV: cjepivo protiv poliomijelitisa (inaktivirano); ITT: namjera sudjelovanja u liječenju; IU: internacionalne jedinice; N: broj sudionika za koje su bili dostupni podaci; NA: nije provedena analiza; SN: seroneutralizacija; PT: toksoid hripavca; FHA: filamentozni hemaglutinin; PRN: pertaktin; FIM: fimbrije

<sup>1</sup> ITT populacija: Ispitivanje U01-Td5I-303-LT: Sudionici koji su ispunjavali kriterije i za koje su bili dostupni podaci o imunogenosti za najmanje jedno protutijelo u specifičnoj vremenskoj točki te nakon 5 godina. Ispitivanje TD9707-LT: Sudionici koji su ispunjavali kriterije i za koje su bili dostupni podaci o imunogenosti za najmanje jedno protutijelo u specifičnoj vremenskoj točki.

<sup>2</sup> Ispitivanje U01-Td5I-303-LT provedeno je u Ujedinjenom Kraljevstvu s djecom u dobi od 3,5 do 5 godina. Ispitivanje TD9707-LT provedeno je u Kanadi s adolescentima u dobi od 11 do 17 godina te s odraslim osobama u dobi od 18 do 64 godine.

<sup>3</sup> Za ispitivanje U01-Td5I-303-LT: postotak sudionika kojima je razina protutijela iznosila > 5 EU/ml za PT, > 3 za FHA te > 4 za PRN i za FIM pri praćenju nakon 1 godine; > 4 EU/ml za PT, FIM i PRN te > 3 EU/ml za FHA pri praćenju nakon 3 i 5 godina.

<sup>4</sup> Za ispitivanje TD9707-LT: postotak sudionika kojima je razina protutijela iznosila ≥ 5 EU/ml za PT, >3 za FHA i PRN te ≥ 17 EU/ml za FIM za sve vremenske točke osim nakon 10 godina; ≥ 4 EU/ml za PT, FIM i PRN te ≥ 3 EU/ml za FHA pri praćenju nakon 10 godina.

### Imunogenost nakon docjepljivanja

Ocjenjivala se imunogenost cjepiva COVAXiS nakon docjepljivanja 10 godina nakon prethodne doze cjepiva COVAXiS ili ADACEL POLIO. Mjesec dana nakon cijepjenja ≥ 98,5% sudionika u ispitivanju imalo je serozaštitne razine protutijela (≥ 0,1 IU/ml) na difteriju i tetanus, a u njih ≥ 84% zabilježen je pojačan odgovor na antigene hripavca nakon docjepljivanja. (Pojačan odgovor na antigene hripavca nakon docjepljivanja definirao se kao koncentracija protutijela nakon cijepjenja ≥ 4 puta iznad donje granice kvantifikacije ako je prije cijepjenja bila ispod donje granice kvantifikacije; ≥ 4 puta veća od

koncentracije prije cijepljenja ako je ona bila  $\geq 1$  i  $< 4$  puta iznad donje granice kvantifikacije, odnosno  $\geq 2$  veća od koncentracije prije cijepljenja ako je ona bila  $\geq 4$  puta iznad donje granice kvantifikacije).

Prema serološkim podacima prikupljenima tijekom praćenja i podacima odocjepljivanju, ADACEL POLIO se može primijeniti umjesto cjepiva dT ili dT-IPV za jačanje imunosti protiv hripavca uz jačanje imunosti na difteriju, tetanus i poliomijelitis.

#### Imunogenost u prethodno necijepljenih osoba

Nakon primjene jedne doze cjepiva ADACEL POLIO u 330 odraslih osoba u dobi od  $\geq 40$  godina koje u prethodnih 20 godina nisu primile nijedno cjepivo koje je sadržavalo komponente protiv difterije i tetanusa:

- $\geq 95,8\%$  odraslih bilo je seropozitivno ( $\geq 5$  IU/ml) na protutijela na sve antigene hripavca sadržane u cjepivu
- u  $82,4\%$  i  $92,7\%$  ispitanika utvrđena je serozaštita od difterije pri pragu od  $\geq 0,1$  IU/ml odnosno  $\geq 0,01$  IU/ml
- u  $98,5\%$  i  $99,7\%$  ispitanika utvrđena je serozaštita od tetanusa pri pragu od  $\geq 0,1$  IU/ml odnosno  $\geq 0,01$  IU/ml
- u  $\geq 98,8\%$  ispitanika utvrđena je serozaštita od poliomijelitisa (tipa 1, 2 i 3) pri pragu od razrjeđenja u omjeru  $\geq 1:8$

Nakon primjene dviju dodatnih doza cjepiva koje sadrži komponente protiv difterije, tetanusa i poliomijelitisa u 316 osoba, mjesec dana i šest mjeseci nakon prve doze, stope serozaštite iznosile su  $94,6\%$  odnosno  $100\%$  protiv difterije ( $\geq 0,1$  IU/ml odnosno  $\geq 0,01$  IU/ml),  $100\%$  protiv tetanusa ( $\geq 0,1$  IU/ml) i  $100\%$  protiv poliomijelitisa (tipa 1, 2 i 3) (razrjeđenje u omjeru  $\geq 1:8$ ) (vidjeti Tablicu 4).

**Tablica 5. Imunoserološki status (stope serozaštite/serološkog odgovora i GMC/GMT) prije cijepljenja i nakon svake doze u sklopu 3-doznog rasporeda cijepljenja koji je uključivao ADACEL POLIO® (1. doza) i zatim dvije doze cjepiva REVAXIS® nakon 1 i 6 mjeseci (2. i 3. doza) u ispitanika cijepljenih prema planu ispitivanja (FAS)**

Antigen	Kriteriji	Prije cijepljenja	Nakon 1. doze ADACEL POLIO®	Nakon 2. doze REVAXIS®	Nakon 3. doze REVAXIS®
		N=330	N=330	N=325	N=316
<b>Difterija (SN, IU/ml)</b>	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]
<b>Tetanus (ELISA, IU/ml)</b>	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]
<b>Poliomijelitis (SN, 1/dil)</b>					
<b>Tip 1</b>	GMT	162,6	2869,0	2320,2	1601,9
	95% CI	[133,6; 198,0]	[2432,9; 3383,4]	[2010,9; 2677,0]	[1425,4; 1800,3]
	≥ 8	93,3%	99,4%	100%	100%
	95% CI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
<b>Tip 2</b>	GMT	164,5	3829,7	3256,0	2107,2
	95% CI	[137,6; 196,8]	[3258,5; 4501,1]	[2818,2; 3761,7]	[1855,7; 2392,8]
	≥ 8	95,5%	100%	100%	100%
	95% CI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
<b>Tip 3</b>	GMT	69,0	5011,4	3615,6	2125,8
	95% CI	[56,9; 83,6]	[4177,4; 6012,0]	[3100,5; 4216,4]	[1875,5; 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]
<b>Hripavac (ELISA, EU/mL)</b>					
<b>PT</b>	GMC	7,7	41,3		
	95% CI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥ 5	-	96,3%	-	-
	95% CI		[93,6; 98,1]		
<b>FHA</b>	GMC	28,5	186,7		
	95% CI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥ 5	-	100%	-	-
	95% CI		[98,9; 100]		
<b>PRN</b>	GMC	7,7	328,6		
	95% CI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥ 5	-	99,4%	-	-
	95% CI		[97,8; 99,9]		
<b>FIM</b>	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 (engl. *geometric mean concentration*): geometrijska srednja vrijednost koncentracije protutijela; GMT (engl. *geometric mean titre*): geometrijska srednja vrijednost titra protutijela; CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; SN: seroneutralizacija; ELISA: imunoenzimski test; dil: razrjeđenje; PT: toksoid hripavca; FH: filamentozni hemaglutinin; PRN: pertaktin; FIM2&3: fimbrije tipa 2 i 3

FAS (engl. *full analysis set*): potpuni skup podataka za analizu – uključuje sve ispitanike koji su primili dozu ispitivanog cjepiva i za koje su bili dostupni podaci o ocjeni imunogenosti nakon cijepljenja

#### *Imunogenost u trudnica*

Odgovori protutijela na hripavac u trudnica načelno su slični onima u žena koje nisu trudne. Cijepljenje tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće optimalno je za prijenos protutijela na plod u razvoju.

#### *Imunogenost protiv hripavca u dojenčadi (u dobi <3 mjeseca) čije su majke cijepljene tijekom trudnoće*

Podaci prikupljeni u 2 objavljena randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazuju veće koncentracije protutijela protiv hripavca pri rođenju i u dobi od 2 mjeseca (tj. prije početka primarnog cijepljenja dojenčadi) u dojenčadi čije su majke cijepljene cjepivom COVAXiS tijekom trudnoće u odnosu na dojenčad čije majke nisu cijepljene protiv hripavca tijekom trudnoće.

U prvom su ispitivanju 33 trudnice primile cjepivo COVAXiS dok ih je 15 primilo fiziološku otopinu kao placebo između 30. i 32. tjedna trudnoće. Geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela prikazane u EU/ml za protutijela protiv hripavca čije su majke cijepljene tijekom trudnoće bile su 68,8 za toksoid hripavca; 234,2 za filamentozni hemaglutinin; 226,8 za pertaktin i 1867,0 za fimbrije pri rođenju, odnosno 20,6 za toksoid hripavca; 99,1 za filamentozni hemaglutinin; 75,7 za pertaktin i 510,4 za fimbrije u dobi od 2 mjeseca. U kontrolnoj skupini dojenčadi odgovarajuće geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela bile su 14,0; 25,1; 14,4 i 48,5, odnosno 5,3; 6,6; 5,2 i 12,0 u dobi od 2 mjeseca. Omjeri geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela između skupine koja je cijepljena cjepivom COVAXiS i kontrolne skupine bili su 4,9; 9,3; 15,8 i 38,5 pri rođenju odnosno 3,9; 15,0; 14,6 i 42,5 u dobi od 2 mjeseca.

U drugom su ispitivanju 134 trudnice primile cjepivo COVAXiS dok ih je 138 primilo kontrolno cjepivo protiv tetanusa i difterije u srednjoj gestacijskoj dobi od 34,5 tjedana. Geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela prikazane u EU/ml za protutijela protiv hripavca čije su majke cijepljene tijekom trudnoće bile su 54,2 za toksoid hripavca; 184,2 za filamentozni hemaglutinin; 294,1 za pertaktin i 939,6 za fimbrije pri rođenju, odnosno 14,1 za toksoid hripavca; 51,0 za filamentozni hemaglutinin; 76,8 za pertaktin i 220,0 za fimbrije u dobi od 2 mjeseca. U kontrolnoj skupini dojenčadi odgovarajuće geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela bile su 9,5; 21,4; 11,2 i 31,5 pri rođenju, odnosno 3,6; 6,1; 4,4 i 9,0 u dobi od 2 mjeseca. Omjeri geometrijske srednje vrijednosti koncentracija protutijela između skupine koja je cijepljena cjepivom COVAXiS i kontrolne skupine bili su 5,7; 8,6; 26,3 i 29,8 pri rođenju odnosno 3,9; 8,4; 17,5 i 24,4 u dobi od 2 mjeseca.

Ove bi visoke koncentracije protutijela trebale osigurati pasivnu imunost dojenčadi protiv hripavca tijekom prva 2 do 3 mjeseca života, kao što su pokazala opservacijska ispitivanja učinkovitosti.

#### *Imunogenost u dojenčadi i male djece čije su majke cijepljene tijekom trudnoće*

Za dojenčad čije su majke cijepljene cjepivom ADACEL POLIO ili COVAXiS tijekom trudnoće imunogenost rutinskog cijepljenja dojenčadi ocijenjena je u nekoliko objavljenih ispitivanja. Podaci o imunološkom odgovoru dojenčadi na antigene hripavca i druge antigene ocijenjeni su tijekom prve godine života.

Majčinska protutijela koja su nastala nakon cijepljenja cjepivom ADACEL POLIO ili COVAXiS u trudnoći mogu biti povezana sa smanjenjem imunološkog odgovora dojenčadi na aktivnu imunizaciju protiv hripavca. Na temelju trenutnih epidemioloških ispitivanja, smanjenje imunološkog odgovora ne mora imati klinički značaj.

Podaci iz nekoliko ispitivanja nisu pokazala nikakvo klinički značajno smanjenje imunološkog odgovora zbog cijepljenja cjepivom ADACEL POLIO ili COVAXiS u trudnoći i odgovora dojenčadi ili male djece

na difteriju, tetanus, *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktivirani virus poliomijelitisa ili antigene pneumokoka.

*Učinkovitost protiv hripavca u dojenčadi čije su majke cijepljene tijekom trudnoće*

Učinkovitost cjepiva tijekom prva 2-3 mjeseca života dojenčadi čije su majke cijepljene protiv hripavca tijekom trećeg tromjesečja trudnoće ocijenjena je u 3 opservacijska ispitivanja. Ukupna učinkovitost je >90%.

**Tablica 6: Učinkovitost cjepiva protiv hripavca u ranoj dojenačkoj dobi kod dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće cijepljenje cjepivom ADACEL POLIO ili COVAXiS u 3 retrospektivna ispitivanja**

Mjesto	Cjepivo	Učinkovitost cjepiva (95% CI)	Metoda procjene učinkovitosti cjepiva	Razdoblje praćenja djece
UK	ADACEL POLIO	93% (81; 97)	neuparena kontrolna skupina	2 mjeseca
SAD	COVAXiS*	91,4% (19,5; 99,1)	kohortni regresijski model	2 mjeseca
UK	ADACEL POLIO	93% (89; 95)	probir (slučaj-procijepljenost)	3 mjeseca

\*Otprilike 99% žena cijepljeno je cjepivom COVAXiS

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Za cjepiva nije potrebna ocjena farmakokinetičkih svojstava.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Fenoksietanol  
etanol  
polisorbat 80  
voda za injekcije  
Za adjuvans vidjeti dio 2

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ADACEL POLIO se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

4 godine.



#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.  
Ne zamrzavati. Baciti cjepivo ako je bilo zamrznuto.  
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Podaci o stabilnosti pokazuju da su komponente cjepiva stabilne na temperaturama do 25°C tijekom 72 sata. Na kraju tog razdoblja ADACEL POLIO se mora upotrijebiti ili zbrinuti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernice za zdravstvene radnike samo u slučaju privremenog temperaturnog odstupanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo) s čepom klipa (klorbutilni elastomer), bez pričvršćene igle i sa zatvaračem vrha (sintetski izopren-brombutilni elastomer) – veličina pakiranja od 1, 10 ili 20 štrcaljki.

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo) s čepom klipa (klorbutilni elastomer), bez pričvršćene igle, sa zatvaračem vrha (sintetski izopren-brombutilni elastomer) i 1 ili 2 zasebne igle – veličina pakiranja od 1 ili 10 štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

##### Upute za uporabu

Pripravke za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li strane čestice i/ili jesu li promijenili boju. Ako se opazi bilo što od toga, pripravak treba baciti.

Cjepivo treba izgledati kao jednoliko mutna, bijela suspenzija u kojoj tijekom čuvanja može doći do taloženja. Napunjenu štrcaljku treba dobro protresti prije primjene cjepiva kako bi se suspenzija ravnomjerno promiješala.

Za štrcaljke bez pričvršćene igle, iglu treba čvrsto nataknuti na kraj napunjene štrcaljke i zakrenuti za 90 stupnjeva.

##### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Zatvarač se ne smije vraćati na igle.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska



**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-773372732

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

18. prosinca 2019./ 03. svibnja 2024.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24. prosinca 2024.