Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS)

Centar za humane lekove (CHL)

Javni izveštaj procene dokumentacije o leku

(*Public assessment report*, PAR)

Stručna diskusija

ADACEL 2 i.j.(2 Lf)/0.5 mL + 20 i.j.(5 Lf)/0.5 mL + 2.5 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL + 3 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špric

toksoid difterije adsorbovan, toksoid tetanusa adsorbovan, toksoid pertusisa adsorbovan, filamentozni hemaglutinin adsorbovan (FHA), pertaktin adsorbovan (PRN), fimbrije tip 2 i 3 adsorbovane (FIM) (vakcina protiv difterije, tetanus i pertusisa (acelularna, komponentna), sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbovana)

Broj dozvole: **000461381 2023**

Nosilac dozvole: **AMICUS SRB D.O.O. Milorada Jovanovića 9, Beograd**

Ovaj dokument predstavlja stručni zaključak Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) nakon završene procene dokumentacije o leku i daje sažeti pregled obrazloženja na osnovu kojih je doneta odluka o izdavanju dozvole za stavljanje leka u promet za humanu upotrebu. Javni izveštaj procene dokumentacije o leku obuhvata prikaz glavnih delova dokumentacije dostavljene od strane podnosioca zahteva i stručnu procenu koju je izvršila ALIMS, a na osnovu koje je odobreno izdavanje dozvole za stavljanje leka u promet u Republici Srbiji.

Datum objave: 18.06.2025.

SADRŽAJ

I UVOD

II PODACI O KVALITETU LEKA

III PRETKLINIČKI PODACI

IV KLINIČKI PODACI

V PLAN UPRAVLJANJA RIZIKOM *(RISK MANAGEMENT PLAN, RMP)*

VI SVEOBUHVATNI ZAKLJUČAK, PROCENA ODNOSA KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

VI DATUM POSLEDNJE REVIZIJE

I UVOD

Na osnovu procene podataka o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti, ALIMS je dana 21.10.2024. izdala dozvolu za stavljanje u promet leka ADACEL 2 i.j.(2Lf)/0.5 mL + 20 i.j.(5Lf)/0.5 mL + 2.5 mcg/ 0.5 mL + 5mcg/ 0.5 mL + 3 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu nosioca dozvole AMICUS SRB D.O.O. Milorada Jovanovića 9, Beograd, koji je namenjen za aktivnu imunizaciju protiv tetanusa, difterije i pertusisa kod odraslih i dece starije od 4 godine kao *booster* doza posle primarne imunizacije, kao i za pasivnu zaštitu protiv velikog kašlja u ranom detinjstvu nakon imunizacije majke tokom trudnoće.

Detaljan opis indikacija, načina primene i doziranja za ovaj lek dostupan je u Sažetku karakteristika leka, (SmPC) koji je dostupan na zvaničnoj ALIMS internet stranici: https://www.alims.gov.rs

Ime leka	**ADACEL**
Naziv aktivne supstance	**Toksoid difterije adsorbovan** **Toksoid tetanusa adsorbovan** **Toksoid pertusisa adsorbovan** **Filamentozni hemaglutinin adsorbovan (FHA)** **Pertaktin adsorbovan (PRN)** **Fimbrije tip 2 i 3 adsorbovane (FIM)**
Farmakoterapijska klasifikacija (ATC kod)	**J07AJ52**
Farmaceutski oblik	**suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu**
Jačina	**2 i.j.(2 Lf)/0.5 mL + 20 i.j.(5 Lf)/0.5 mL + 2.5 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL + 3 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/0.5 mL**
Pakovanje	**ukupno 1 kom, napunjen injekcioni špric, 1 x 0.5 mL**
Proizvođač	**SANOFI PASTEUR, Parc Industriel d´Incarville Val-De-Reuil, Francuska** **SANOFI-AVENTIS ZRT., Bdg. DC5, Campona utca 1., Budimpešta, Mađarska**
Tip zahteva	**Zahtev za dobijanje dozvole za lek sa sopstvenim podacima**
Režim izdavanja	**Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi**
Nosilac dozvole	**AMICUS SRB D.O.O.** **Milorada Jovanovića 9, Beograd**
Broj dozvole	**000461381 2023**
Datum izdavanja	**21.10.2024.**

Dozvola za stavljanje u promet leka ADACEL 2 i.j.(2Lf)/0.5 mL + 20 i.j.(5Lf)/0.5 mL + 2.5 mcg/ 0.5 mL + 5mcg/ 0.5 mL + 3 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu je izdata na osnovu Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl.glasnik RS" br. 30/2010, 107/2012, 105/2017-dr.zakon i 113/2017-dr.zakon) i Pravilnika o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet (Sl.glasnik RS br. 30/2012, 72/2018 i 94/2018).

II PODACI O KVALITETU LEKA

II.1 Uvod

ADACEL je vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa (acelularna, komponentna) sa smanjenim sadržajem antigena, adsorbovana. Vakcina sadrži toksoide difterije, tetanusa i pertusisa kao i filamentozni hemaglutinin, pertaktin i fimbrije tip 2 i 3 adsorbovane na aluminijum-fosfatu. Pored ovih aktivnih supstanci vakcina sadrži i pomoćne supstance fenoksietanol i vodu za injekcije.

Unutrašnje pakovanje leka je: napunjeni injekcioni špric sa vrhom šprica od stiren-butadien gume, čepom klipa (od bromobutilne gume) i klipom (od polistirena)

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koje sadrži 1 napunjeni injekcioni špric sa sterilnom iglom.

II.2 Aktivna supstanca

Aktivna(e) supstanca(e)

Toksoid difterije adsorbovan
Toksoid tetanusa adsorbovan
Toksoid pertusisa adsorbovan
Filamentozni hemaglutinin adsorbovan (FHA)
Pertaktin adsorbovan (PRN)
Fimbrije tip 2 i 3 adsorbovane (FIM)

Odgovarajuća kontrola je sprovedena za polazne materijale, intermedijere i semena. In-procesni kontrolni testovi i zahtevi koji se primenjuju tokom proizvodnje aktivne supstance se smatraju prihvatljivim. Proizvođači aktivne supstance vrše proizvodnju u skladu sa smernicama DPP.

Kvalifikacija procesnih performansi je izvršena na dovoljnom broju serija aktivne supstance, čime je potvrđeno da se proces proizvodnje aktivne supstance odvija na konzistentan, robustan i kontrolisan način, čime se obezbeđuje dobijanje proizvoda u skladu sa definisanim kriterijumima kvaliteta.

Biološka, imunološka, genetička i fizičkohemijska karakterizacija aktivne supstance je sprovedena. Potencijalne i postojeće nečistoće su adekvatno kontrolisane.

Specifikacija je postavljena u skladu sa relevantnim smernicama. Specifikacija aktivne supstance je dovoljno opravdana i adekvatna je za kontrolu kvaliteta aktivne supstance. Analitičke metode su opisane na odgovarajući način a nefarmakopejske metode su validirane prema ICH smernici, sa informacijama o korišćenim referentnim standardima.

Stabilnost aktivnih supstanci je potvrđena na većem broju serija i redovno se postavlja po jedna serija godišnje na studije stabilnosti prema unapred definisanom i odobrenom protokolu.

II.3 Gotov lek

Gotov proizvod je zamućena, bela suspenzija koja u jednoj dozi 0,5 mL sadrži:

Toksoid difterije	najmanje od 2i.j.* (2 Lf)
Toksoid tetanusa	najmanje od 20 i.j.* (5 Lf)

Antigene bakterije *Bordetella pertussis:*

Toksoid pertusisa	2,5 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin	5 mikrograma
Pertaktin	3 mikrograma
Fimbrije tip 2 i 3	5 mikrograma
adsorbovani na aluminijum-fosfat	1,5 mg (0,33 mg Al^{3+})

Gotov proizvod je upakovan u napunjen injekcioni špric.

Proizvodnja gotovog leka obavlja se kroz sledeće korake: priprema finalnog balka i aseptično punjenje u špric.

Proizvodni proces se kontroliše kroz kritične procesne parametre, testiranja u toku procesa i kontrolu prilikom puštanja serije leka u promet. Proizvođači vrše proizvodnju u skladu sa smernicama DPP.

Na osnovu rezultata validacije procesa proizvodnje gotovog leka potvrđena je konzistentnost procesa proizvodnje, i dobijanje proizvoda u skladu sa definisanim kriterijumima kvaliteta.

Specifikacija je postavljena u skladu sa relevantnim smernicama. Specifikacija gotovog leka je dovoljno opravdana i adekvatna je za kontrolu kvaliteta gotovog leka. Sprovedena je sveobuhvatna strategija kontrole gotovog leka. Analitičke metode se sprovode prema propisima (Ph. Eur./USP) gde je primenljivo i/ili u skladu sa propisom proizvođača i validirane su prema ICH smernicama sa informacijama o korišćenim referentnim standardima.

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je: napunjeni injekcioni špric sa vrhom šprica od stiren-butadien gume, čepom klipa (od bromobutilne gume) i klipom (od polistirena).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži napunjeni injekcioni špric sa iglom.

Na osnovu rezultata studije stabilnosti gotovog leka u napunjenom injekcionom špricu prihvaćen je rok upotrebe gotovog leka: 48 meseci i uslovi čuvanja: 2-8°C.

Informacije o razvoju, proizvodnji i kontroli aktivne supstance i gotovog leka su predstavljene na zadovoljavajući način.

III PRETKLINIČKI PODACI

Dostavljene su pretkliničke studije u skladu sa zahtevima propisanim Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima i propisima donetim za sprovođenje ovog zakona.

Generalno, dostavljena pretklinička dokumentacija je prihvatljiva. Pretklinički podaci nisu preterano opsežni, jer se veliki broj podataka kliničkih studija smatra relevantnijim za proceduru.

Zaključak:

Podnosilac zahteva za izdavanje dozvole za lek je adekvatno odgovorio na zahteve Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije u pogledu pretkliničke dokumentacije. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije je mišljenja da pretklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

IV KLINIČKI PODACI

Dostavljene su kliničke studije u skladu sa zahtevima propisanim Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima i propisima donetim za sprovođenje ovog zakona. Podnosilac zahteva za izdavanje dozvole za lek je adekvatno odgovorio na zahteve Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije u pogledu kliničke dokumentacije.

Vakcina ADACEL je indikovana za aktivnu imunizaciju protiv tetanusa, difterije i pertusisa kod odraslih i dece starije od 4 godine kao *booster* doza posle primarne imunizacije, kao i za pasivnu zaštitu protiv velikog kašlja u ranom detinjstvu nakon imunizacije majke tokom trudnoće.

Farmakokinetika

Farmakološke studije nisu sprovedene, jer određivanje farmakoloških parametara (apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija) nije relevantno i ne pruža korisne informacije za određivanje preporuka za doziranje.

Efikasnost

Dostavljeni su rezultati 9 kliničkih studija koje podržavaju efikasnost, odnosno, imunogenost vakcine ADACEL – 6 studija sprovedeno kod adolescenata i odraslih (Td506, Td505, Td502, TD9805, TC9704 i TD9707) i 3 studije kod dece (Td508, Sweden5.5 i U01-Td5I- 303) za primenu u predloženim indikacijama.

U ovim studijama je procenjena imunogenost i bezbednost Tdap vakcine primenjene u gore navedenim populacijama – ukupno 3363 adolescenata, 3169 odraslih i 634 dece.

Table 1.2: Clinical Database in Support of Tdap in Adolescents, Adults and Children

Study Identifier	Overall Design and Objective(s) of the Study	Test Product(s);	Number of Subjects Enrolled and Randomized	Country
Td506	Safety and immunogenicity of Tdap vs. Td reference vaccine in adolescents (aged 11-17 years) and adults (aged 18-64 years)	Tdap on Day 0 or Td Vaccine on Day 0	Total Enrolled (11-64 Yrs): 4480 (3032 Tdap, 1418 Td, 30 unknown vaccine) Adolescents (11-17 Yrs): 2053 (1225 Tdap, 818 Td, 10 unknown vaccine) Adults (18-64 Yrs): 2427 (1807 Tdap, 600 Td, 20 unknown vaccine)	USA
	Long-Term Immunogenicity: One- and Three-Year		1-year Tdap: 715 324 adolescents/391 adults Td: 612 307 adolescents/305 adults 3-year Tdap : 652 333 adolescents/319 adults Td: 523 276 adolescents/247 adults	

Study Identifier	Overall Design and Objective(s) of the Study	Test Product(s);	Number of Subjects Enrolled and Randomized	Country
Td505	Safety and immunogenicity of 3 lots of Tdap in adolescents 11-17 years of age	Tdap (3 lots)	Total enrolled: 1811 Lot 1: 603 Lot 2: 605 Lot 3: 603	USA
Td502	Safety and immunogenicity of Tdap vaccine given concurrently with influenza vaccine comparison to Tdap vaccine given 4 to 6 weeks after influenza vaccine in adults 19 to 64 years of age	Tdap and Flu on Day 0 or Flu on Day 0 and Tdap Vaccine 4-6 weeks later	Total enrolled: 720: Tdap+Flu : 359 Flu, Tdap: 361	Canada
TD9805	Safety and immunogenicity of Tdap vaccine compared to Tdap vaccine and hepatitis b vaccine given concurrently in adolescents 11-14 years of age	Tdap Month 0, +Hep B Month 1, 2, 7 Tdap + Hep B Month 0, + Hep B Months 1 and 6	Total Enrolled: 272 Tdap, Hep B: 136 Tdap+Hep B: 136	Canada
	Long-term immunogenicity: One-, Three-, and Five-year		1-year: 154 3-year: 165 5-year: 165	
TC9704	Safety and immunogenicity of Tdap vaccine compared to Td and cp vaccine given separately in adults and adolescents	Tdap or Td + cp	Total enrolled 755 Tdap: 453 Td+ap: 152 ap+Td: 150	Canada
	Long-term immunogenicity: One-, Three-, and Five-year		1-year: 200 3-year: 208 5-year: 189	

Study Identifier	Overall Design and Objective(s) of the Study	Test Product(s);	Number of Subjects Enrolled and Randomized	Country
TD9707	Safety and immunogenicity of Tdap-IPV in adolescents and adults compared with Td IPV given separately from cp vaccine in adolescents and Td adsorbed and cp vaccine given separately in adults and Tdap vaccine given separately from IPV in adults	Adolescents: Td-IPV M0, cP M1 optional IPV M2; Tdap-IPV M0 Adults: Td M0, cP M2 optional IPV M3 Tdap M0, IPV M1; Tdap M0, cP M1 optional IPV M2 Tdap-IPV M0	Total enrolled: Adolescents (12-18 yrs) 468 Tdap-IPV 351 Td-IPV 117 Adults (19-60 yrs) 746 Tdap-IPV 372 Tdap 248 Td 126	Canada
	Long-Term Immunogenicity: Six-Month, One-, Three-, and Five-Year		6-month: 87 adolescents/73 adults 1-year: 83 adolescents/67 adults 3-year: 159 adolescents/270 adults 5-year: 146 adolescents/257 adults	
Td508	Safety and immunogenicity comparison of Tdap vs. DTaP-IPV as a 5th dose in children 4-6 years of age	Tdap or DTaP-IPV	Total Enrolled (4-6 Yrs): 593 Tdap: 299, DTaP-IPV: 294	Canada
Sweden 5.5	Immunogenicity and safety of booster doses of Tdap+IPV, Tdap-IPV, or DT+IPV at 5.5 years of age in children primed with DTaP at 3, 5, and 12 months of age in Pertussis Vaccine Trial II	Tdap-IPV Tdap+IPV DT+IPV	Total Enrolled: 721, vaccinated 712 Tdap-IPV: 240, Tdap + IPV: 235, DT + IPV: 237	Sweden

Study Identifier	Overall Design and Objective(s) of the Study	Test Product(s);	Number of Subjects Enrolled and Randomized	Country
U01-Td5I-303	Immunogenicity and safety of Tdap-IPV, Tdap, and OPV and DTaP-IPV in healthy UK children a minimum of 3 years after DTwP vaccine at 2, 3 & 4 months of age	Tdap-IPV + MMR Tdap + OPV + MMR DTaP-IPV + MMR	Total enrolled: 300 Tdap-IPV + MMR: 100 Tdap+OPV + MMR: 100 DTaP-IPV + MMR: 100	UK
	Long-Term Immunogenicity: One- and Three-Year		Total enrolled: 154 Tdap-IPV: 47 Tdap+OPV: 60 DTaP2-IPV: 47	

Table 1.3: Study Design of Clinical Studies Supporting Safety of Tdap Vaccine

Study Number	Safety Objective(s)	Study Design	Population	Test Product(s) Dose regimen	Number of Subjects Enrolled and Randomized; Safety Population	Primary Safety Endpoints	Country
F06-Td5I-301	To describe the 7-day post-vaccination safety of Tdap-IPV administered one month after Td-IPV compared to the safety of Tdap-IPV administered one month after Placebo in adults 18 to 40 years of age.	Phase IIIb, randomized, controlled, double-blind	Healthy adults (18-40 years of age)	Group 1 Month 0: Td-IPV Month 1: Tdap-IPV Group 2 Month 0: Placebo Month 1: Tdap-IPV	**Total Enrolled**=500 Td-IPV, Tdap-IPV=249 Placebo, Tdap-IPV=251 **Total Safety**=484 Td-IPV, Tdap-IPV=242 Placebo, Tdap-IPV=242	Erythema, Swelling, Pain, Fever, Headache and Myalgia	France

Bezbednost i imunogenost vakcine ADACEL kod odraslih i adolescenata pokazala se uporedivom sa onom kod primene jedne doze adsorbovane vakcine protiv difterije i tetanusa za odrasle (Td) koja sadrži istu količinu toksoida tetanusa i difterije.

Serološka korelacija za zaštitu od pertusisa nije utvrđena. U poređenju sa podacima iz *Sweeden I* studije efikasnosti vakcine protiv pertusisa sprovedene između 1992. i 1996. godine u kojoj je utvrđena 85%-tna zaštita od pertusisa posle primarne imunizacije sa DTaP vakcinom (vakcina protiv pertusisa (acelularna)), formulacije za odojčad, proizvođača Sanofi Pasteur, smatra se da vakcina ADACEL izaziva imunološki odgovor koji pruža zaštitu od pertusisa. Nivo antitela za pertusis za sve antigene posle primene *booster* doze vakcinom ADACEL kod adolescenata i odraslih prevazilazi onu zabeleženu u studiji kućnih kontakata koja je sprovedena u sklopu studija efikasnosti.

Trajnost antitela
Serološka ispitivanja praćenja sprovedena su nakon 3, 5 i 10 godina kod osoba kojima je primenjena booster doza vakcine ADACEL. Trajanje serozaštite od difterije i tetanusa i seropozitivnost na pertusis sažeti su u Tabeli 2.

Tabela 2. Trajanje serozaštite/stope seropozitivnosti (%) kod dece, adolescenata i odraslih osoba 3, 5 i 10 godina posle primene doze vakcine ADACEL (populacija lečena prema planu ispitivanja u kojoj se ocenjivala imunogenost[1]).

		Deca (4-6 godina)[2]	**Adolescenti** (11-17 godina)[3]			**Odrasle osobe** (18-64 godina)[3]		
Vreme od primene doze vakcine ADACEL		**5 godina**	**3 godine**	**5 godina**	**10 godina**	**3 godine**	**5 godina**	**10 godina**
Učesnici		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136
Antitela		% Seroprotection/Seropositivity						
Difterija (SN, IU/mL)	≥ 0.1	86.0	97.0	95.1	94.9	81.2	81.1	84.6
	≥ 0.01	100	100	100	100	95.2	93.7	99.3
Tetanus (ELISA, IU/mL)	≥ 0.1	97.3	100	100	100	99.0	97.1	100
Pertussis (ELISA, EU/mL)	Seropozitivnost[4]	63.3	97.3	85.4	82.1	94.2	89.1	85.8
PT								
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: imunoenzimski test; EU: ELISA jedinice; IU: internacionalne jedinice; N: broj učesnika za koje su bili dostupni podaci;
SN: seroneutralizacija; PT: toksoid pertusisa; FHA: filamentozni hemaglutinin; PRN: pertaktin; FIM: fimbrije
[1] Učesnici koji su ispunjavali kriterijume i za koje su bili dostupni podaci o imunogenosti za najmanje jedno antitelo

u određenom vremenskom periodu.
[2] Ispitivanje Td508 sprovedeno je u Kanadi sa decom uzrasta od 4 do 6 godina.
[3] Ispitivanje Td506 sprovedeno je u Sjedinjenim Američkim Državama sa adolescentima uzrasta od 11 do 17 godina
i odraslim osobama uzrasta od 18 do 64 godine.
[4] Procenat učesnika kod kojih je nivo antitela iznosio ≥ 5 EU/ml za PT, ≥3 EU/ml za FHA i PRN i ≥ 17 EU/ml za FIM pri praćenju posle 3 godine odnosno ≥ 4 EU/ml za PT, PRN i FIM i ≥ 3 EU/ml za FHA pri praćenju posle 5 i 10 godina

Imunogenost posle ponovljene vakcinacije

Imunogenost vakcine ADACEL bila je procenjena 10 godina posle primene prethodne doze vakcine ADACEL ili REPEVAX. Mesec dana posle vakcinacije ≥ 98,5% učesnika ispitivanja dostiglo je serozaštitni nivo antitela (≥ 0,1 i.j./ml) protiv difterije i tetanusa, a ≥ 84% učesnika postiglo je odgovor na ponovljenu vakcinaciju antigenima pertusisa.
(Odgovor na ponovljenu vakcinaciju antigenima pertusisa definisan je kao koncentracija antitela ≥ 4 puta od LLOQ posle vakcinacije ako je nivo pre vakcinacije bio <LLOQ; ≥ 4 puta od nivoa pre vakcinacije ako je koncentracija bila ≥LLOQ, ali < od 4 puta LLOQ ili ≥ 2 puta od nivoa pre vakcinacije ako je bila ≥ 4 puta LLOQ).

Na bazi seroloških praćenja i podacima o ponovljenoj vakcinaciji ADACEL se može koristiti umesto vakcine protiv difterije i tetanusa za sticanje imuniteta protiv difterije i tetanusa i dodatno protiv pertusisa.

Posebne populacije pacijenata

Imunogenost kod trudnica
Odgovori antitela na pertusis kod trudnica slični su onima kod žena koje nisu trudne. Vakcinacija tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće optimalna je za prenos antitela na plod u razvoju.

Imunogenost kod odojčadi i male dece čije su majke vakcinisane tokom trudnoće
Za odojčad čije su majke vakcinisane vakcinom ADACEL ili REPEVAX* tokom trudnoće, imunogenost rutinske vakcinacije odojčadi ocenjena je u nekoliko objavljenih ispitivanja. Podaci o imunskom odgovoru odojčadi na antigene pertusisa i druge antigene ocenjeni su tokom prve godine života.
Antitela majke koja su nastala posle vakcinacije vakcinom ADACEL ili REPEVAX* u trudnoći mogu biti povezana sa smanjenjem imunskog odgovora odojčadi na aktivnu imunizaciju protiv pertusisa. Na osnovu trenutnih epidemioloških ispitivanja, smanjenje imunskog odgovora ne mora imati klinički značaj.

Podaci iz nekoliko ispitivanja nisu pokazala nikakvo klinički značajno smanjenje imunskog odgovora zbog vakcinacije vakcinom ADACEL ili REPEVAX* u trudnoći i odgovora odojčadi ili male dece na difteriju, tetanus, *Haemophilus influenzae tip b*, inaktivisani virus poliomijelitisa ili antigene pneumokoka.

Imunogenost protiv pertusisa kod odojčadi (uzrasta < 3 meseca) čije su majke vakcinisane tokom trudnoće
Podaci prikupljeni u 2 objavljena randomizovana kontrolisana ispitivanja pokazuju veće koncentracije antitela protiv pertusisa pri rođenju i u uzrastu od 2 meseca (tj. pre početka primarne vakcinacije odojčadi) kod odojčadi čije su majke vakcinisane vakcinom ADACEL tokom trudnoće u odnosu na odojčad čije majke nisu vakcinisane protiv pertusisa tokom trudnoće.

Efikasnost protiv pertusisa odojčadi čije su majke vakcinisane tokom trudnoće

Efikasnost vakcine tokom prva 2-3 meseca života odojčadi čije su majke vakcinisane protiv pertusisa tokom trećeg trimestra trudnoće, procenjena je u 3 opservaciona ispitivanja.
Ukupna efikasnost bila je > 90%.

Tabela 3: Efikasnost vakcine protiv pertusisa u 3 retrospektivna ispitivanja kod odojčadi koju su rodile majke vakcinisane vakcinom ADACEL ili REPEVAX tokom trudnoće:

Lokacija	**Vakcine**	**Efikasnost vakcine (95% CI)**	**Metoda procene efikasnosti vakcine**	**Vreme praćenja odojčadi**
UK	REPEVAX	93% (81, 97)	ispitivanje neusklađenih parova	2 meseca
US	COVAXiS*	91.4% (19.5, 99.1)	model kohortne regresije	2 meseca
UK	REPEVAX	93% (89, 95)	pregled literature (izveštaji slučajeva)	3 meseca

* približno 99% žena je primilo vakcinu ADACEL.

Bezbednost:

Bezbednost vakcine ADACEL je procenjena u 9 kliničkih studija - 6 studija je sprovedeno kod adolescenata i odraslih uzrasta od 11 do 64 godine (Td506, Td505, Td502, TD9805, TC9704 i TD9707) i 3 studije kod dece uzrasta od 4 do 6 godina (Td508, Sweden5.5 i U01-Td5I-303).
U kliničkim ispitivanjima ADACEL je primenjen kod ukupno 4.546 osoba, uključujući 298 dece (4 do 6 godina), 1.313 adolescenata (11 do 17 godina) i 2.935 odraslih (18 do 64 godine).

Najčešće prijavljivana neželjena reakcija posle primene vakcine bio je bol na mestu primene kod većine adolescenata i odraslih, ali jak bol je veoma retko zabeležen. Kod dece, bol na mestu primene javio se u 38,3 do 71% slučajeva nakon primene Tdap vakcine. Takođe, jak bol je bio retko uočen (1% slučajeva nakon primene Tdap vakcine).

Pored toga, uočena je pojava crvenila i otoka na mestu primene kod svih ispitivanih grupa (kod 9,4 do 24,3% adolescenata i odraslih i 3,4 do 61% dece). Teške reakcije su ređe prijavljivane. Međutim, ozbiljno crvenilo i jak otok su češće prijavljivani nego jak bol.

Neželjene reakcije na mestu primene su uglavnom povlačile u roku od nekoliko dana.

Table 5.1: Injection Site Reactions After Booster Immunization of Adolescents, and Adults with Tdap, Tdap-IPV or Td vaccines (Safety Population)

Trial Code	Td505	TD9707			Td506				TD502		TC9704	TD9805	
Country of Trial	USA	Canada			USA				Canada		Canada	Canada	
Age (Years)	11-17	12-18	19-60		11-17		18-64		19-64		12-55	11-14	
Booster	Tdap	Tdap-IPV	Tdap	Tdap-IPV	Tdap	Td	Tdap	Td	Tdap +Flu	Tdap, Flu	Tdap	Tdap+ Flu	Tdap Hep B
N[1]	1806	348	121	363	1175	787	1698	561	356	340	449	135	134
Injection Site	Frequency of Event (%)												
Any Redness	24.1	13.5	22.6	19.7	20.3	19.3	23.1	20.9	9.7	10.6	11.8	9.6	12.7
Severe Redness	5.3	0.9	4.0	2.2	5.9	5.1	4.8	4.3	2.3	2.4	3.3	1.5	0.0
Any Swelling	21.9	16.4	10.5	14.2	20.9	17.3	19.8	16.4	12.8	9.4	16.7	15.6	20.1
Severe Swelling	7.2	9.5	4.0	6.3	6.2	5.0	5.2	4.8	4.3	3.8	10.3	11.9	13.4
Any Pain	79.7	87.9	86.3	84.4	77.6	70.5	64.0	61.7	64.6	58.4	88.6	69.6	75.4
Severe Pain	1.2	1.7	0.0	0.5	1.4	0.6	0.9	0.9	0.6	0.9	0.4	1.5	4.5

[1] Maximum sample size for any reaction.

Note: Collection periods varied: for trials TD9707 and TD9805 solicited AEs were reported for 0-24 hours; for trials TD506, Td505 and Td502 for 0-3 days; for trial TC9704 for 0-8 days.
In all trials, Severe redness or swelling ≥35 mm. Severe pain in all trials was defined as incapacitating or unable to perform usual activities.

Sources: 5.3.5.1 Td505 Report, Tables 5.17, 5.18 and 5.19; TD9707 Report, Tables 5.7, 5.10, IIIb, IVb, and Vb; Td506 Report, Tables 9.39.1, 9.39.2, 9.40.1, 9.40.2, 9.41.1, and 9.41.2; Td502 Report, Tables 9.51, 9.52, and 9.53; TC9704 Report, Table P; TD9805 Report, Tables 5.4 and 9.2.1.

Table 5.2: Injection Site Reactions After Booster Immunization of Pre-school Children, With Tdap, Tdap-IPV or DTaP-IPV vaccines (Safety Population)

Trial Code	Sweden 5.5 Year		U01-Td5I-303		Td508	
Country	Sweden		UK		Canada	
Age (Years)	5-6		3.5-5		4-6	
Infant Series[1]	DTaP		DTwP		DTaP-IPV//Hib	
Age (Months)	3, 5, 12		2, 3, 4		2, 4, 6, 18	
Booster	Tdap	Tdap-IPV	Tdap	Tdap-IPV	Tdap	DTaP-IPV
N[2]	234	240	100	100	298	292
Injection Site Reaction	Frequency of Event (%)					
Any Redness	3.4	7.5	61.0	47.0	34.2	51.0
Severe Redness	0.4	3.3	34.0	27.0	11.7	28.6
Any Swelling	5.1	11.7	40.0	37.0	23.8	33.8
Severe Swelling	0.4	3.3	13.0	17.0	10.1	17.2
Any Pain	40.6	60.8	71.0	72.0	38.3	67.2
Severe Pain	0.0	0.8	1.0	1.0	0.3	1.0

[1] Vaccine used for primary immunization in infancy.

[2] Maximum sample for any reaction.

Note: Collection periods varied: for trials Sweden 5.5 Years, solicited AEs were reported for 0-24 hours; for trial U01-Td5I-303 for 0-7 days; for trial Td508 for 0-3 days.
In Trials, U01-Td5I-303, and Td508: Severe redness or swelling ≥35 mm; in Trial Sweden 5.5 Years: Any redness or swelling was ≥20 mm; Severe redness/swelling was ≥50 mm; Severe pain in all trials was defined as incapacitating or unable to perform usual activities.

Sources: 5.3.5.1 Sweden 5.5 Report, Table 14.2a; U01-Td5I-303 Report, Section 12.2.2.2; Td508 Report, Tables 9.29, 9.30, and 9.31.

Kod odraslih i adolescenata nakon primene Tdap vakcine, najčešće prijavljene sistemske reakcije bile su glavobolja (18,6 do 44,2%), umor (16,9 do 37%), oticanje zglobova (5 - 19,3%).

Kod dece koja su primila Tdap vakcinu, najčešća sistemska neželjena dejstva bili su umor (11,6-49 %), osip (0,0-21 %), povišena telesna temperatura (6,1-13 %) i dijareja (0,4-10 %). Povišena telesna temperatura je mnogo češće prijavljena kod dece (6,1-13 %) nego kod adolescenata i odraslih (0,7-9,4%).

Bezbednost primene u trudnoći

Iako trudnoća nije kontraindikacija za primenu Tdap vakcine, potrebno je razmotriti odnos koristi i rizika pre donošenja odluke o primeni vakcine kod trudnica. Pošto su sve komponente vakcine inaktivisane, ne očekuje se primena vakcine ADACEL imati štetni uticaj na fetus.

Podaci o bezbednosti dobijeni iz četiri randomizovane kontrolisane studije (310 ishoda trudnoće), jedne prospektivne opservacione studije (546 ishoda trudnoće), 5 retrospektivnih opservacionih studija (124.810 ishoda trudnoće) i pasivnog praćenja žena koje su primile vakcinu ADACEL ili REPEVAX (Tdap-IPV; koji sadrži istu količinu antitela na tetanus, difteriju i veliki kašalj kao Adacel) tokom drugog ili trećeg trimestra, pokazuju da nema neželjenih efekata na trudnoću niti na zdravlje fetusa/novorođenčeta koji se mogu povezati sa primenom vakcine.

Zaključak:

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije je mišljenja da klinički podaci ukazuju da korist od primene vakcine **ADACEL** za aktivnu imunizaciju protiv tetanusa, difterije i pertusisa kod odraslih i dece starije od 4 godine kao buster doza posle primarne imunizacije, kao i za pasivnu zaštitu protiv velikog kašlja u ranom detinjstvu nakon imunizacije majke tokom trudnoće, prevazilazi rizik.

V PLAN UPRAVLJANJA RIZIKOM *(RISK MANAGEMENT PLAN, RMP)*

Dostavljen je EU Plan upravljanja rizikom (RMP) u kom su opisane aktivnosti farmakovigilance i intervencije čija je svrha identifikacija, karakterizacija, prevencija ili minimiziranje rizika u vezi sa primenom vakcine ADACEL.

U okviru bezbednosne specifikacije RMP-a navodi se da nema značajnih identifikovanih, potencijalnih ili pak rizika usled nedostatka informacija, koji bi zahtevali dalju karakterizaciju uz pomoć dodatnih aktivnosti farmakovigilance ili minimizaciju uz pomoć dodatnih mera minimizacije rizika. Svi rizici primene opisani su u informacijama o leku (Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek).

VI SVEOBUHVATNI ZAKLJUČAK, PROCENA ODNOSA KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Kvalitet ovog leka se smatra prihvatljivim, ako se koristi u skladu sa uslovima navedenim u SmPC-u. Relevantne karakteristike kvaliteta ovog leka su adekvatno definisane i kontrolišu se na odgovarajući način.

Na osnovu dostupnih podataka, odnos koristi i rizika prilikom primene leka ADACEL 2 i.j.(2Lf)/0.5 mL + 20 i.j.(5 Lf)/0.5 mL + 2.5 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL + 3 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu u predloženim indikacijama se smatra prihvatljivim.

Na osnovu dostavljene dokumentacije ALIMS je izdala dozvolu za stavljanje u promet leka ADACEL 2 i.j.(2Lf)/0.5 mL + 20 i.j.(5 Lf)/0.5 mL + 2.5 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL + 3 mcg/ 0.5 mL + 5 mcg/ 0.5 mL suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu dana 21.10.2024.

VI DATUM POSLEDNJE REVIZIJE

04.06.2025.