

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TRIPACEL suspenzija za injekciju, cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa (acelularno), adsorbirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Toksoid difterije..... ≥ 30 IU (15 Lf)

Toksoid tetanusa..... ≥ 40 IU (5 Lf)

Antigeni *Bordetellae pertussis*:

Toksoid pertusisa (PT).....10 μ g

Filamentozni hemaglutinin (FHA).....5 μ g

Pertaktin (PRN).....3 μ g

Fimbrijalni aglutinogeni tipovi 2 i 3 (FIM).....5 μ g

Za potpuni popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

TRIPACEL je sterilna, homogena, zamućena, bijela do bjelkasta suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

TRIPACEL je indiciran za primarnu imunizaciju djece protiv difterije, tetanusa i pertusisa (hripavca) od 2 mjeseca starosti do 6. godine života (prije 7.-og rođendana).

Djeca koja su preboljela difteriju, tetanus ili pertusis trebala bi se svejedno cijepiti s obzirom da klinička manifestacija bolesti ne znači uvijek da se razvio imunitet.

Osobe zaražene virusom humane imunodeficijencije (HIV), bilo da se radi o asimptomatskoj ili simptomatskoj infekciji, trebaju se cijepiti protiv difterije, tetanusa i pertusisa u skladu s kalendarom cijepljenja.

TRIPACEL se ne primijenjuje za liječenje bolesti koje uzrokuju infekcije s *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani* ili *Bordetela pertussis*.

4.2. Doziranje i način primjene

Preporučeno doziranje

1 doza = 0,5 ml

TRIPACEL treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama za kalendar cijepljenja. Kao smjernica, ovo cjepivo se može primijeniti u seriji od 4 doze, počevši od najranije 2 mjeseca starosti s 3 doze, svaka u razmaku od 2 mjeseca, a zatim slijedi docjepljivanje, 6 do 12 mjeseci po primitku treće doze.

Kad god je moguće, TRIPACEL treba koristiti kao sve 4 doze u seriji cijepljenja s obzirom da nema kliničkih podataka koji bi poduprli miješani raspored primjene TRIPACELA s ostalim cjepivima koja sadrže komponente acelularnog pertusisa.

Prerano rođena djeca čije je zdravstveno stanje zadovoljavajuće trebaju biti cijepljena s punim dozama cjepiva u istoj dobi i prema istom rasporedu kao i djeca rođena u terminu, bez obzira na porođajnu težinu.

Frakcionirane doze (doze <0,5 ml) ne smiju se davati. Nije utvrđen učinak takvih doza na djelotvornost i sigurnost primjene.

Serijski cijepljenje se može dovršiti jednom dozom od 0,5 ml cjepiva, u dobi između 4 i 6 godina.

TRIPACEL se ne smije primjenjivati u osoba mlađih od 2 mjeseca odnosno s navršenih 7 ili starijih od 7 godina.

Način primjene

Prije injekcije kožu na mjestu primjene treba očistiti odgovarajućim dezinficijensom. Aplicirati ukupni volumen od 0,5 ml **intramuskularno** (i.m.). U djece mlađe od godinu dana, cjepivo je preporučljivo primijeniti u anterolateralni dio bedra a najpoželjnije mjesto je veliki mišić. U starije djece deltoidni mišić je obično dovoljno velik za injekciju.

Cjepivo se mora primjenjivati u aseptičnim uvjetima. Koristiti zasebne, sterilne štrcaljke i igle ili sterilni materijal za jednokratnu upotrebu za svakog pacijenta kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraze.

4.3. Kontraindikacije

Poznata reakcija sistemske preosjetljivosti ili reakcija opasna po život na bilo koju komponentu TRIPACELA nakon prethodne primjene ovog cjepiva ili cjepiva koje sadrži jednu ili više istih komponenti.

Zbog toga što se pozdano ne može utvrditi koja od komponenti je uzrokovala neželjenu reakciju, dijete se ne bi trebalo cijepiti niti jednom od tih komponenti.

Alternativno rješenje je da se takve osobe upute alergologu na procjenu ako se razmatra nastavak cijepljenja.

Sljedeće reakcije predstavljaju kontraindikaciju za primjenu bilo kojeg cjepiva koje sadrži pertusis komponentu, uključujući TRIPACEL:

- Encefalopatija (npr. koma, poremećaj svijesti, produženi napadaji) unutar 7 dana od primjene prethodne doze cjepiva koje sadrži pertusis komponentu, ukoliko do reakcije nije došlo iz drugog utvrđenog razloga.
- Progresivni neurološki poremećaj, uključujući infatilne grčeve, nekontroliranu epilepsiju i progresivnu encefalopatiju. Cjepivo koje sadrži pertusis komponentu ne bi se smjelo primijeniti u tih osoba dok im se ne odredi liječenje i stabilizira stanje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije cijepljenja TRIPACELOM zdravstveni djelatnici moraju obavijestiti roditelja ili staratelja djeteta koje će se cijepiti o koristima i rizicima koje nosi cijepljenje, raspitati se o zdravstvenom stanju djeteta, da li je dijete imalo preosjetljivost na ovo cjepivo ili cjepivo sličnog sastava, o provedenom cijepljenju, o postojanju bilo koje kontraindikacije za cijepljenje te drugim relevantnim informacijama i obavijestiti roditelja ili staratelja o važnosti primanja svih potrebnih doza cjepiva.

Iznimno je važno da se roditelje ili staratelje upita o postojanju bilo kakvih simptoma i/ili znakova nuspojava nakon primitka prethodne doze cjepiva.

Stupanj i težina reakcije na tetanus toksoid kod primatelja cjepiva ovisi o broju prethodnih doza tetanusa i razini preegzistirajućih protutijela.

Kao i kod ostalih cjepiva, ni TRIPACEL možda neće zaštititi 100% cijepljenih osoba.

TRIPACEL se ne smije aplicirati intravaskularno: pobrinite se da igla ne penetrira krvnu žilu.

Ne smije se primjenjivati u kožu ili potkožno.

TRIPACEL ne treba aplicirati u glutealnu regiju.

Cijepljenje treba odgoditi u slučaju akutne bolesti ili vrućice. Međutim, bolest praćena blago povišenom temperaturom obično ne predstavlja kontraindikaciju za cijepljenje.

Za odluku o nastavku cijepljenja TRIPACELOM treba pažljivo razmotriti potencijalne koristi i moguće rizike ukoliko su se u određenom periodu nakon prijašnjeg cijepljenja cjepivom koje sadrži cjelostaničnu ili acelularnu pertusis komponentu pojavile sljedeće reakcije:

- vrućica $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ unutar 48 sati nakon cijepljenja, ukoliko za temperaturu nije dokazan drugi uzrok,
- kolaps ili šoku slično stanje (hipotono-hiporesponzivna epizoda – HHE) unutar 48 sati od cijepljenja,
- dugotrajan neutješan plač u trajanju 3 sata ili duže unutar 48 sati nakon cijepljenja,
- konvulzije sa ili bez visoke temperature unutar 3 dana nakon cijepljenja.

Zbog toga što svaka intramuskularna primjena može uzrokovati nastanak hematoma na mjestu primjene u osoba koje imaju neki poremećaj zgrušavanja krvi, kao što su hemofilija ili trombocitopenija, ili kod osoba koje su na antikoagulantnoj terapiji, TRIPACEL se treba u tih osoba primjenjivati intramuskularno jedino ako potencijalna korist od cijepljenja prevagne rizik primjene. Ako se donese odluka o intramuskularnoj primjeni bilo kojeg lijeka u takvih osoba, treba ga primjeniti oprezno, s poduzetim mjerama kako bi se izbjeglo nastajanje hematoma nakon injekcije.

Treba razmotriti mogućnost pojave alergijske reakcije u osoba koje se preosjetljive na neku od komponenti TRIPACELA. Reakcija preosjetljivosti se može pojaviti nakon primjene TRIPACELA i u osoba koje nisu razvile takvu reakciju na komponente cjepiva prilikom prijašnjeg cijepljenja. Slučajevi alergijske i anafilaktične reakcije prijavljivane su nakon cijepljenja cjepivima koja sadrže difterijski i tetanusni toksoid i/ili antigene pertusisa.

Otopina epinefrin hidroklorida (1:1000) i drugi odgovarajući lijekovi trebaju biti dostupni za hitnu primjenu u slučaju pojave anafilaktične reakcije ili akutne reakcije preosjetljivosti. Zdravstveni

radnici moraju biti upoznati s preporukama za početno zbrinjavanje anafilaksije u izvanbolničkim uvjetima, uključujući obradu dišnih putova.

Imunokompromitirane osobe (bilo zbog bolesti ili imunosupresivne terapije) mogu imati slabiji imuni odgovor na cijepljenje. Ukoliko je moguće, cijepljenje treba odgoditi do završetka imunosupresivne terapije.

Međutim, cijepljenje osoba s kroničnom imunodeficijencijom kao što je HIV infekcija preporučuje se iako imunološki odgovor može biti ograničen.

Američki medicinski institut (IOM) pronašao je dokaz o uzročno posljedičnoj povezanosti između tetanusnog toksoida i brahijalnog neuritisa i Guillain-Barré sindroma (GBS). Ako se GBS pojavi unutar 6 tjedana nakon cijepljenja cjepivom koje sadrži tetanusni toksoid, odluka o primjeni TRIPACELA ili bilo kojeg cjepiva koje sadrži tetanusni toksoid treba se bazirati na pažljivoj procjeni potencijalnih koristi i mogućih rizika od cijepljenja.

Dojenčadi i djeci sklonijoj konvulzijama nego opća populacija, mogu se davati prikladni antipiretici (u dozi preporučenoj u uputi) istodobno s cijepljenjem cjepivom koji sadrži acelularnu pertusis komponentu (uključujući TRIPACEL), te tijekom iduća 24 sata nakon cijepljenja kako bi se smanjila mogućnost pojave visoke temperature nakon cijepljenja.

HHE epizode pojavljuju se rijetko nakon cijepljenja cjepivom protiv difterije, tetanusa i pertusisa koje sadrži cjelostanični pertusis, a još rjeđe nakon cijepljenja cjepivima protiv difterije i tetanusa, odnosno, difterije, tetanusa i pertusisa koja sadrže komponentu acelularnog pertusisa. Pojava HHE nakon prethodnog cijepljenja nije kontraindikacija za primjenu cjepiva s acelularnim komponentama pertusisa, ali tu djecu treba cijepiti s oprezom.

Ovo cjepivo sadrži u tragovima formaldehid i glutaraldehid kao ostatne tvari koje su zaostale iz proizvodnje.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uzimanje drugih lijekova ili cjepiva

Imunosupresivna terapija može utjecati na razvoj očekivanog imunološkog odgovora.

Konkomitantna primjena cjepiva

Primjena živih i inaktiviranih cjepiva koja su u široj primjeni tijekom iste posjete, ima stupanj serokonverzije i pojavu nuspojava slično kao u pacijenata u kojih se cjepiva primijenjuju zasebno. Cjepiva koja se primijenjuju istodobno moraju se primijeniti u odvojenim štrcaljkama i na odvojena mjesta primjene. Istodobna primjena se preporučuje posebice kad postoji zabrinutost da se pacijent neće vratiti po sljedeću dozu cjepiva. U skladu s dobi djeteta i ako nema kontraindikacija za cijepljenje, istodobno sa TRIPACELOM mogu se primijeniti sljedeća cjepiva: MMR, cjepivo protiv vodenih kozica, pneumokokno konjugirano cjepivo i cjepivo protiv hepatitisa B.

TRIPACEL se može primijeniti za rekonstituciju cjepiva Act HIB (konjugiranog cjepiva protiv Hemofilusa influence b; konjugiranog na tetanusni protein) što omogućuje istodobnu primjenu ovih cjepiva u jednoj dozi.

4.6. Trudnoća i dojenje

Cjepivo ne treba primjenjivati u trudnica i dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Podaci iz kliničkih ispitivanja

S obzirom da su klinička ispitivanja provedena pod različitim uvjetima, stope nuspojava prikupljene tim putem za ovo cjepivo ne mogu se direktno uspoređivati s onima koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima za druga cjepiva i možda neće odražavati stvarno stanje u praksi. Međutim, nuspojave iz kliničkih ispitivanja pridonose identifikaciji nuspojava koje se povezuju s primjenom ovog cjepiva i za procjenu učestalosti tih pojava.

U kliničkim ispitivanjima TRIPACEL je primijenjen sigurno na više od 4000 djece. U ovim ispitivanjima kod ispitanika koji su primali TRIPACEL primijećena je niža učestalost lokalnih reakcija na mjestu primjene i pridruženih sustavnih reakcija nego kod ispitanika koji su primili cjelostanično cjepivo protiv pertusisa. Veličina i učestalost lokalnih reakcija na mjestu primjene povećava se s brojem primljenih doza. Premda ove lokalne reakcije mogu dovesti do veće lokalizirane otekline, bol je najčešće ograničena.

Učestalost nuspojava koje su se pojavile tijekom kliničkih ispitivanja nakon bilo koje doze TRIPACELA, bilo sa 2, 4, 6 ili 18 mjeseci i u dobi između 4-6 godina navedene su dolje.

Vrlo često:	≥10%
Često:	≥1% i <10 %
Manje često:	≥0,1% i <1%
Rijetko:	≥0,01% i <0,1%

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	pospanost
Manje često:	konvulzije
Rijetko:	HHE (hipotono-hiporesponzivna epizoda)

Poremećaji probavnog sustava

Često:	Povraćanje
--------	------------

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često:	oteklina na mjestu uboda, bol, crvenilo, vrućica, razdražljivost, smanjen apetit (anoreksija)
Često:	plač, bljedilo
Rijetko:	neraspoloženost

Nuspojave iz postmarketinškog praćenja

Dolje navedene nuspojave spontano su prijavljivane tijekom postmarketinške primjene TRIPACELA širom svijeta. S obzirom da su ovi slučajevi prijavljivani dobrovoljno iz populacije neodređene veličine, nije uvijek bilo moguće pouzdano odrediti učestalost ili utvrditi uzročnu posljedičnu vezu s izlaganjem cjepivu.

Infekcije i infestacije

Celulitis na mjestu primjene, celulitis, apsces na mjestu primjene.

Poremećaj imunološkog sustava

Preosjetljivost, alergijska reakcija, anafilaktična reakcija (edem, edem lica).
Svrbež, generalizirani osip ili drugi tipovi osipa (eritematozni, makularni, makulo-papularni)

Psihijatrijski poremećaji

Vrskanje.

Poremećaji živčanog sustava

Konvulzije: febrilne konvulzije, grand mal konvulzije, parcijalni napadaji
HHE, hipotonija, somnolencija

Srčani poremećaji

Cijanoza.

Poremećaji probavnog sustava

Mučnina, proljev.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene: bol, osip, čvorići, nakupina

Opsežne reakcije na mjestu primjene (>50 mm), uključujući opsežnu oteklinu koja se može protezati od mjesta primjene preko jednog ili oba zgloba, prijavljivane su u djece nakon cijepljenja TRIPACELOM. Ove reakcije obično se razviju 24-72 sata nakon cijepljenja, mogu biti povezane s eritemom, toplinom, otvrdućem ili bolnošću na mjestu primjene te se spontano povlače za 3-5 dana. Čini se da rizik ovisi o broju prethodnih doza cjepiva acelularnog pertusisa koje je dijete primilo, s povećanim rizikom nakon primitka četvrte ili pete doze.

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljivani slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Cjepiva (bakterijska) - Cjepivo protiv difterije tetanusa i pertusisa adsorbirano

ATK oznaka: J 07AJ52

Difterija i tetanus: Sojevi *C. diphtheriae* koje proizvode toksin difterije mogu uzrokovati ozbiljnu i fatalnu bolest koju karakterizira membranozna upala gornjih respiratornih putova i toksinom uzrokovano oštećenje miokarda i živčanog sustava. Zaštita od bolesti koja se pripisuje *C. diphtheriae* stvara se nastankom neutralizirajućih protutijela za toksin difterije. Razina serumskih protutijela od 0,01 IU/ml smatra se najnižom razinom koja može pružiti djelomičnu zaštitu. Razina protutijela od 0,1 IU/ml općenito se smatra zaštitnom, a razina od 1,0 IU/ml povezana je s dugotrajnom zaštitom.

Tetanus je akutna i često fatalna bolest koju uzrokuje ekstremno potentan neurotoksin kojeg proizvodi *C. tetani*. Toksin uzrokuje neuromuskularnu disfunkciju, s rigidnosti i grčnjem skeletne muskulature. Zaštita protiv bolesti koje uzrokuje *C. tetani* stvara se nastankom neutralizirajućih protutijela za tetanusni toksin. Razina serumskih protutijela od 0,01 IU/ml u testu neutralizacije smatra se donjom zaštitnom granicom za tetanus. Razina od 1,0 IU/ml povezuje se sa dugotrajnom zaštitom.

U kliničkim ispitivanjima provedenima u Kanadi (N=324) zaštitnu razinu antitijela za toksin difterije i tetanusa razvili su svi osim jednog ispitanika nakon 3 doze TRIPACELA i 100% nakon četiri doze.

Pertusis: pertusis (hripavac) je respiratorna bolest uzrokovana *B. pertussis*. Ova gram negativni kokobacil proizvodi različite biološki aktivne komponente za koje još nije u potpunosti razjašnjena uloga u patogenezi ili imunosti pertusisa. Mehanizam zaštite od *B. pertussis* još uvijek nije u potpunosti razumljiv.

Međutim, u kliničkom ispitivanju u Švedskoj (švedska studija učinkovitost I) iste komponente kao što su u TRIPACELU (tj. PT, FHA, PRN i FIM) pokazuju zaštitnu djelotvornost od 85,2% od pertusisa u male djece, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za tu bolest (paroksizmalni kašalj u neprestanom trajanju od 21 dan ili duže s dokazom na kulturi ili serološki, ili epidemiološkom povezanosti s dokazanim slučajem bolesti). U istoj studiji, zaštitna djelotvornost protiv blage bolesti bila je 77,9%.

Minimalna razina serumskih antitijela za specifične komponente pertusisa kod cjepiva, koja potvrđuju zaštitu protiv razvoja kliničkog pertusisa nije utvrđena. Međutim, studije pokazuju korelaciju između prisutnosti antitijela na pertusis komponente cjepiva i zaštite od kliničke bolesti. U kontroliranoj kliničkoj studiji u Švedskoj (švedska studija II), djelotvornost DtaP cjepiva s drukčijom formulacijom pertusis antigena nego TRIPACEL, pokazala je dva do tri puta veću zaštitu protiv pertusisa s karakteriziranog bilo kakvim kašljem uspoređujući s cjepivom koje sadrži tri antigena za pertusis. Zabilježena razlika podupire ulogu fimbrija 2 i 3 u zaštiti protiv kolonizacije *B. pertussis* i blage bolesti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nisu rađena ispitivanja farmakokinetike.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Podaci iz ispitivanja na životinjama nisu pokazali neočekivane nalaze i toksičnost za ciljne organe.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

aluminijev fosfat (adjuvans) (aluminij 0,33 mg)
2-fenoksietanol

6.2. Inkompatibilnosti

Cjepivo se ne smije miješati s drugim medicinskim proizvodima osim onima koji se spominju u dijelu 4.5.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Ne zamrzavati.

Cjepivo koje se zamrznulo ne smije se upotrijebiti.

Ne upotrijebljivati nakon isteka roka valjanosti.

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

0,5 ml suspenzije u staklenoj bočici (staklo tip I USP) sa sivim gumenim čepom od klorbutila i aluminijskim prstenom te plastičnom flip-off kapicom.

Čep bočice izrađen je od materijala koji ne sadrži lateks (prirodna guma).

TRIPACEL je dostupan u pakovanju od 5 staklenih bočica s 0,5 ml (1 doza).

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Prije primjene, parenteralni biološki proizvodi trebaju se pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu boje. Ukoliko je došlo do gore navedenih promjena cjepivo se ne smije upotrijebiti.

Dobro protresti prije upotrebe kako bi se dobila homogena zamućena suspenzija. Prije navlačenja suspenzije čep bočice očistiti odgovarajućim dezinficijensom. Ne uklanjati gumeni čep ili aluminijski prsten.

Posebne mjere za uklanjanje lijeka ili ostataka lijeka

Neiskorišteno cjepivo i iskorišteni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s propisima koji vrijede za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Sanofi Pasteur S.A.
2 avenue Pont Pasteur
69007 Lyon
Francuska

8. Klasa Rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

UP/I-530-09/07-01/19

9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

10. prosinac 2009./-

10. Datum revizije Sažetka opisa svojstva lijeka

Siječanj, 2014.