

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triaxis injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Kurkkumätä, jäykkäkouristus ja hinkuyskä (soluton, komponentti) -rokote (adsorboitu, vähennetty antigeeni(en) pitoisuus)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml) sisältää:

Difteriatoksoidi	Vähintään 2 IU* (2 Lf)
Tetanustoksoidi	Vähintään 20 IU* (5 Lf)
Pertussisantigeeneja	
Pertussistoksoidi	2,5 mikrogrammaa
Filamenttinen hemagglutiniini	5 mikrogrammaa
Pertaktiini	3 mikrogrammaa
Tyypin 2 ja 3 fimbriat	5 mikrogrammaa
Adsorboitu alumiininfosfaattiin	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

* Alempi aktiivisuuden luottamusrajana ($p = 0,95$) Euroopan farmakopeiassa kuvatulla menetelmällä mitattuna.

Tämä rokote voi sisältää jäämiä formaldehydistä ja glutaraldehydistä joita käytetään valmistusprosessin aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Triaxis on samean valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Triaxis (Tdap) on tarkoitettu:

Aktiiviseen immunisaatioon kurkkumätää (difteria), jäykkäkouristusta (tetanus), ja hinkuyskää (pertussis) vastaan 4 vuotta täytäneille ja sitä vanhemmille tehosteeksi perusrokotesarjan jälkeen,

Antamaan passiivisen suojan hinkuyskää (pertussis) vastaan varhaisessa imeväisiässä, kun äiti on rokotettu raskauden aikana (ks. kohdat 4.2, 4.6 ja 5.1).

Triaxis-rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi 0,5 ml:n kerta-annos suositellaan annettavaksi kaikille ikäryhmille.

Nuorille ja aikuisille, joiden rokotusstatus jäykkäkouristuksen tai kurkkumädän suhteen on tuntematon tai joilta nämä rokotukset osittain puuttuvat, voidaan antaa yksi annos Triaxis-rokotetta osana rokotusohjelmaa, joka antaa suojan hinkuyskää ja useimmiten myös jäykkäkouristusta ja kurkkumätää vastaan. Yksi lisäannos kurkkumätä- ja jäykkäkouristuskomponentteja (dT) sisältävää rokotetta voidaan antaa yhden kuukauden kuluttua ja sen jälkeen kolmas annos kurkkumätä- tai dT-komponentteja sisältävää rokotetta 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta, jotta suoja tautia vastaan on mahdollisimman hyvä (ks. kohta 5.1). Annettavien annosten määrä ja aikataulu on määritettävä paikallisten suositusten mukaisesti.

Triaxis-rokotetta voidaan käyttää uusintarokotukseen 5–10 vuoden välein tehostamaan immuniteettia kurkkumätää, jäykkäkouristusta ja hinkuyskää vastaan (ks. kohta 5.1).

Triaxis-rokotetta voi käyttää jäykkäkouristusvammojen hoitoon samanaikaisesti jäykkäkouristusimmunoglobuliinin kanssa, tai ilman sitä, virallisten suositusten mukaisesti.

Triaxis-rokotetta voidaan antaa raskaana oleville naisille toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana antamaan imeväiselle passiivisen suojan hinkuyskää vastaan (ks. kohdat 4.1, 4.6 ja 5.1).

Antotapa

Yksi annos (0,5 ml) Triaxis-rokotetta annetaan lihakseen. Suositeltu paikka on olkavarsi (deltoidilihas).

Triaxis-rokotetta ei saa antaa pakaroiden alueelle, ihon sisään tai alle (poikkeustilanteissa ihonalaista antoreittiä voidaan kuitenkin tarvittaessa harkita; ks. kohta 4.4).

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet.

Lääkkeen käsittelyohjeet ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Triaxis-rokotetta ei pidä antaa henkilölle, joilla on tunnettu yliherkkyyys

- difteria-, tetanus tai pertussis-rokotteille
- jollekin rokotteen ainesosista (ks. kohta 6.1)
- jollekin rokotuksen valmistuksen aikana käytetyn aineen jäämälle (formaldehydi ja glutaraldehydi), joita voi olla rokotteessa häviävän pieniä määriä.

Triaxis-rokotetta ei saa antaa henkilölle, jotka ovat saaneet tuntemattomasta syystä johtuvan enkefalopatiän 7 päivän kuluessa aiemmasta pertussiskomponetteja sisältävästä rokotteesta.

Muiden rokotteiden tavoin Triaxis-rokotuksen antamista on lykättävä henkilöillä, joilla on akuutti kuumesairaus. Lievä infektiosairaus ei ole rokotuksen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Triaxis-rokotetta ei saa käyttää lasten perusrokotukseen.

Triaxis-rokotteen tehosteannoksen ja edeltävien difteriaa ja/tai tetanusta sisältävien rokotteiden tehosteannosten välisen ajan pituus pitää yleensä olla virallisten suositusten mukainen. Kliiniset tutkimustiedot ovat osoittaneet, ettei tetanusta, difteriaa ja pertussista sisältävien tehosterokotusten antoon vain neljän viikon jälkeen liittynyt kliinisesti merkittäviä eroja haittavaikutusten esiintyvyydessä verrattuna tehosterokotteen antoon viiden vuoden kuluttua edellisen tetanusta ja difteriaa sisältävän rokoteannoksen jälkeen.

Ennen rokotusta

Ennen rokotteen antamista rokotettavan henkilön lääketieteellinen historia on selvitettävä (erityisesti aiemmat rokotukset ja mahdolliset haittataapumat). Rokotusohjelmaa on harkittava huolella niiden henkilöiden osalta, jotka ovat saaneet vakavia tai voimakkaita reaktioita 48 tunnin kuluessa samoja komponentteja sisältävistä rokotteista.

Kaikkien injisoitavien rokotteiden tavoin rokotuksen jälkeisen, harvinaisen anafylaktisen reaktion varalta on järjestettävä paikalle tarvittava lääketieteellinen hoito ja valvonta.

Jos Guillain-Barrén oireyhtymää on esiintynyt 6 viikon sisällä aiemman tetanustoksoidia sisältävän rokotteen saamisesta, seuraavan tetanustoksoidia sisältävän rokotteen, kuten Triaxis-rokotteen, antoa on harkittava huolella ja mahdollisia hyötyjä ja riskejä arvioiden.

Triaxis-rokotetta ei pidä antaa henkilölle, joilla on etenevä neurologinen sairaus, hallitsematon epilepsia tai etenevä enkefalopatioa, ennen kuin hoito-ohjelma on vakiintunut ja tila vakaa.

Immunosuppressiolaäkitys tai immuunipuutostila saattaa heikentää rokotteen immunogeenisuutta. Rokottamista suositellaan siirrettäväksi, kunnes tällainen tila tai lääkitys on päättynyt, mikäli se on käytännössä mahdollista. Kuitenkin HIV-tartunnan saaneet tai kroonista immuunipuutostila kuten AIDS:ia sairastavat henkilöt suositellaan rokotettavaksi, vaikka vasta-ainevaste olisikin vajaa.

Rokotuksen antoon liittyvät varotoimet

Älä annoste suonensisäisenä tai ihonalaisena injektiona.

Verenvuotoriskin vuoksi henkilölle, jotka saavat verenohennuslääkkeitä tai joilla on veren hyytymishäiriö, injektiot lihakseen on annettava varoen. Näissä tilanteissa voidaan harkita Triaxis-rokotteen antamista syvälle iholle, joskin tällöin riskinä on paikallisten reaktioiden lisääntyminen.

Pyörtymistä (synkopee) voi esiintyä injektioina annettavien rokotteiden, kuten Triaxis-rokotteen, antamisen jälkeen tai jopa ennen rokottamista. Pyörtymisestä johtuvat vammat on estettävä ja tajunnan menetykseen liittyviin reaktioihin on varauduttava varotoimenpiteillä.

Esitytetyjen ruiskujen (1,5 ml) pehmeät kärkisuojuksit sisältävät luonnonkumin (lateksin) johdannaista, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita lateksille herkille henkilöille.

Muut varoitukset

Kaikkein muiden rokotteiden tavoin Triaxis-rokote ei ehkä suoja täysin kaikkia yksilöitä.

Pitkään kestävä kyhmy pistoskohdassa saattaa jäädä kaikkien adsorboitujen rokotteiden jälkeen, etenkin jos rokote annetaan ihonalaiskudoksen pintakerrokseen.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisten nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisten tutkimustulosten perusteella, Triaxis voidaan antaa samanaikaisesti seuraavien rokotteiden kanssa: inaktivoitu influenssarokote-, hepatiitti B-rokote inaktivoitu tai oraalinen poliorokote ja rekombinantti papilloomavirusrokote (ks. kohta 4.8) paikallisten suositusten mukaisesti.

Samanaikaisen rokotteiden annon yhteydessä injektiot on annettava eri raajoihin.

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden rokotteiden, biologisten valmisteiden tai terapeuttisten lääkkeiden kanssa ei ole tehty. Yleisesti hyväksyttyjen rokotusohjeiden mukaisesti Triaxis voidaan kuitenkin antaa samanaikaisesti toisten rokotteiden tai immuuniglobuliinien kanssa eri pistoskohtiin, koska se on inaktivoitu valmiste.

Jos potilas saa immunosuppressiohoitoa, ks. kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Triaxis-rokotetta voidaan käyttää toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana virallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta (tiedot 310 raskaudesta), yhdestä prospektiivisesta havainnoivasta tutkimuksesta (tiedot 546 raskaudesta), viidestä retrospektiivisesta havainnoivasta tutkimuksesta (tiedot 124 810 raskaudesta) ja toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana Triaxis- tai Repevax-rokotteen (Tdap-IPV, sisältää samat määritättyt jäykkäkouristus-, kurkkumätä- ja hinkuyskäantigeenejä kuin Triaxis) saaneiden naisten passiivisesta seurannasta saaduissa turvallisuustiedoissa ei ole todettu rokotteeseen liittyviä raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Kuten muidenkaan inaktivoitujen rokotteiden kohdalla, ei ole odotettavissa, että minkään raskauskolmanneksen aikana annettu Triaxis-rokote aiheuttaisi haittaa sikiölle.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaiktuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Katso kohdasta 5.1 tiedot raskauden aikana annetun rokotuksen immuunivasteesta ja tehokkuudesta hinkuyskän estämisessä imeväisillä.

Imetys

Ei tiedetä, erityvätkö Triaxis-rokotteen vaikuttavat aineet äidinmaitoon, mutta rokotuksen vasta-aineiden on havaittu siirtyvän kaniinien imeväisikäisiin jälkeläisiin. Kahdessa kaniineilla tehdyissä eläinkehityskokeessa ei osoitettu emon rokottamisesta johtuvien vasta-aineiden vaikuttavan haitallisesti jälkeläisten postnataaliseen kehitykseen.

Ihmisillä ei ole kuitenkaan tutkittu, vaikuttaako äideille annettu Triaxis imeväisikäisiin lapsiin. Koska Triaxis on inaktivoitu rokote, riski imeväiselle on epätodennäköinen. Rokotuksen haittoja ja hyötyjä on arvioitava ennen rokotteen antamista imettävälle naiselle.

Hedelmällisyys

Triaxis-rokotetta ei ole arvioitu hedelmällisyystutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisten vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Triaxis-rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisusprofiilin yhteenvetö

Kliinisissä tutkimuksissa Triaxis-rokotetta annettiin yhteensä 4 546 tutkittavalle, joista 298 4–6 vuoden ikäistä lasta, 1 313 11–17 vuoden ikäistä nuorta ja 2 935 18–64 vuoden ikäistä aikuista. Yleisimmin ilmoitettuja rokotuksen jälkeisiä reaktioita olivat pistokohdan paikalliset reaktiot (kipu, punotus ja turvotus), joita ilmeni 21–78 prosentilla rokotuksen saaneista, sekä päänsärky ja väsymys, joita ilmeni 16–44 prosentilla rokotuksen saaneista. Löydökset ja oireet olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä ja ilmenivät 48 tunnin kuluessa rokotuksesta. Kaikki reaktiot hävisivät ilman jälkiseurauksia.

Turvallisusanalyysi suoritettiin 1 042 terveellä 10–17 vuoden ikäisellä nuorella miehellä ja naisella klinisen tutkimuksen aikana. He saivat kvadrivalentia papilloomavirustyyppejä 6/11/16/18 -rokotetta (Gardasil) samanaikaisesti Triaxis -annoksen ja kvadrivalentin meningokokkikonjugaattirokotteen, seroryhmää A, C, Y ja W135, kanssa. Turvallisusprofiilit olivat samankaltaiset sekä samanaikaisessa että ei-samanaikaisessa ryhmässä. Suurempi turvotuksen esiintymistihesys Gardasilin pistoskohdassa, mustelmia ja kipua Triaxis-pistoskohdissa todettiin samanaikaisen annon ryhmässä. Todetut poikkeavuuserot samanaikaisen ja ei-samanaikaisen ryhmän välillä olivat alle 7 prosenttia, ja useimmissa tapauksissa tutkittavista raportoidut haittavaikutukset olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtuullisia.

Haiittavaikutustaulukko

Haiittavaikutukset on lueteltu esiintymistihyytensä mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen	($\geq 1/10$)
Yleinen	($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinainen	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Harvinainen	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen	(<1/10 000)
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arvointiin).

Taulukko 1 esittää kliinisissä tutkimuksissa havaittuja haiittavaikutuksia ja siihen sisältyvät myös lisähaiittatapahtumat, jotka on spontaanisti raportoitu Triaxis-rokotteen myyntiin tulon jälkeen maailmanlaajuisesti.

Koska myyntiin tulon jälkeisistä haiittatapahtumista on ilmoitettu vapaaehtoisesti, eikä populaation määrää tiedetä tarkasti, ei ole aina mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintymistihyyttä tai selvittää syy-yhteyttä rokotteelle altistumiselle. Tästä syystä nämä haiittatapahtumat on sisällytetty ”tuntematon”-kategoriaan.

Taulukko 1: Tutkimuksissa esiintyvät ja maailmanlaajuisen myyntiin tulon jälkeisen kokemuksen osoittamat haiittatapahtumat

Elinjärjestelmäluku us	Esiintymistie ys	Lapset (4–6 vuoden ikäiset)	Nuoret (11–17 vuoden ikäiset)	Aikuiset (18–64 vuoden ikäiset)
Immuunijärjestelmä	tuntematon	yliherkkyys- (anafylaktinen) reaktio (angioödeema, ödeema, ihottuma, hypotensio)*		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen	anoreksia (ruokahaluttomu us)		
Hermosto	hyvin yleinen		päänsärky	
	tuntematon		parestesia, hypoesthesia*, Guillain-Barrén syndrooma, brakiaalinen neuriitti*, kasvohalvaus*, kouristukset*, synkopee*, myeliitti*	
Sydän	tuntematon		myokardiitti*	
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	ripuli	ripuli, pahoinvoindi	ripuli
	yleinen	pahoinvoindi, oksentelu	oksentelu	pahoinvoindi, oksentelu
Iho ja ihanalainen kudos	yleinen		ihottuma	
	tuntematon		kutina*, urtikaria*	
Luusto, lihakset ja sidekudos	hyvin yleinen		yleinen kipu tai lihasheikkous, artralgia tai nivelturvotus	yleinen kipu tai lihasheikkous
	yleinen	yleinen kipu tai lihasheikkous, artralgia tai nivelen turvotus		artralgia tai nivelen turvotus
	tuntematon		myosiitti*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen	väsymys/astenia	väsymys/astenia, huonovointisuus, vilunväristykset	väsymys/astenia, huonovointisuus
		pistoskohdan kipu, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan turvotus		
	yleinen	pyreksia, vilunväristykset, aksillaarinen adenopatia	pyreksia, aksillaarinen adenopatia	pyreksia, vilunväristykset, aksillaarinen adenopatia
	tuntematon	pistoskohdan mustelma*, pistokohdan sterili abskessi*, pistoskohdan kyhmy*		

* haittatapahtumia myyntiin tulon jälkeen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Laaja-alaisia (> 50 mm) pistoskohtareaktioita kuten raajan laajamittainen turpoaminen pistoskohdasta ensimmäiseen tai toiseen niveleen saakka Triaxis-rokotteen antamisen jälkeen nuorilla ja aikuisilla. Nämä reaktiot ilmenevät yleensä 24–72 tunnin kuluttua rokotukseen annosta ja niihin saattaa liittyä punoitusta, kuumotusta, pistoskohdan arkuutta tai kipua ja ne häviävät itsestään 3–5 päivän kuluessa.

Pediatriset potilaat

Triaxis-rokotteen turvallisuusprofiiliin, kuten se on esitetty Taulukossa 1, sisältyy tietoja 298 4–6 vuoden ikäisen lapsen klinisestä tutkimuksesta, jotka olivat aikaisemmin saaneet yhteensä 4 annosta, primaarinen immunisaatio mukaan lukien, DTaP-IPV:tä yhdistetyinä Hib:hen, noin 2, 4, 6 ja 18 kuukauden ikäisinä. Tässä klinisessä tutkimuksessa yleisimmät raportoidut haittataajuudet 14 päivää kuluessa rokotuksesta olivat pistoskohdan kipu (39,6 prosentissa tutkittavista) ja väsymys (31,5 prosentissa tutkittavista).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei sovellettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Hinkuyskärokote yhdistelmävalmisteena toksoidien kanssa, puhdistettu antigeeni

ATC-koodi: J07AJ52

Kliiniset tutkimukset

Immuunivasteet kuukauden kuluttua Triaxis-rokotuksen jälkeen 265 lapsella, 527 nuorella ja 743 aikuisella näkyvät alla olevasta taulukosta.

Taulukko 2 Aikuisten, nuorten ja lasten immuunivaste kuukausi Triaxis-rokotuksen jälkeen

Vasta-aine	Kriteerit	Lapset (4–6 vuotta) ¹ (N = 265) %	Nuoret (11–17 vuotta) ² (N = 527) %	Aikuiset (18–64 vuotta) ² (N = 743) %
Difteria (SN, IU/ml)	≥0,1	100	99,8	94,1
Tetanus (ELISA, IU/ml tai EU/ml)	≥0,1	100	100	100
Pertussis (ELISA, EU/ml)	Tehostevaste 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: difteriatoksoidi [pediatrinen annos], jäykkäkouristus ja soluton hinkuyskä; ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: ELISA-yksikkö; IU: kansainvälinen yksikkö; N: niiden osallistujien määrä, joiden tiedot ovat saatavilla; SN: seroneutralisaatio.

¹ Tutkimus Td508 tehtiin Kanadassa ja siihen osallistui 4–6-vuotiaita lapsia.

² Tutkimus Td506 tehtiin Yhdysvalloissa ja siihen osallistui 11–17-vuotiaita nuoria ja 18–64-vuotiaita aikuisia.

³ Niillä tutkimukseen Td508 osallistuneilla lapsilla, jotka olivat saaneet aikaisemmin DTaP-rokotuksen 2, 4, 6 ja 18 kk iässä, tehostevaste määritellään nelinkertaiseksi nousuksi pertussisvasta-aineiden pitoisuudessa. Tutkimukseen Td506 osallistuneilla nuorilla ja aikuisilla tehostevaste määritellään kaksinkertaiseksi nousuksi tutkittavilla, joilla rokotusta edeltävä pitoisuus oli suuri ja nelinkertaiseksi tutkittavilla, joilla rokotusta edeltävä pertussisvasta-aineepitoisuus oli pieni.

Triaxis-rokotteen turvallisuuden ja immunogenisuuden aikuisilla ja nuorilla osoitettiin olevan verrattavissa niihin, joita havaittiin yksittäisannoksella aikisten adsorboidulla difteria-tetanus (Td) rokotteella, joka sisälsi yhtä paljon tetanus- ja difteriatoksoideja.

Serologista korrelaattia hinkuyskältä suojautumiseen ei ole selvitetty. Verrattaessa tietoja Ruotsissa vuosina 1992–1996 tehdystä hinkuyskän tehokkuustutkimuksista (Sweden I pertussis efficacy trial), jossa perusrokotuksena käytettyllä Sanofi Pasteurin soluton pertussis DTaP -pikkulasten valmisteella suojaustehoksi hinkuyskää vastaan vahvistui 85 %, tämän perusteella Triaxis-rokotteen oletetaan antaneen suojaavan immuunivasteen. Pertussis- vasta-ainetasot kaikille antigeneille Triaxis-tehosterokoteannoksen jälkeen nuorilla ja aikuisilla ylittivät ne vasta-ainetasot, joita havaittiin tehokkuustutkimukseen liitetystä, kotitalouksille suunnatussa kyselytutkimuksessa.

Taulukko 3 Nuorilla ja aikuisilla kuukausi Triaxis-annoksen jälkeen mitattu hinkuyskän vasta-aine-GMC-suhde verrattuna vasta-aine-GMC-suhteeseen kuukausi rokotuksen jälkeen Sweden I DTaP-tehokkuustutkimuksen aikana 2, 4 ja 6 kk ikäisillä pikkulapsilla (PPI-populaatio¹).

	Nuoret (11-17 vuotta) ²	Aikuiset (18-64 vuotta) ²
	Triaxis/DTaP ³ GMC-kvot 95 % KI ⁴	Triaxis/DTaP ³ GMC-kvot 95 % KI ⁴
Osallistujat	N=524–526	N=741
Anti-PT	3,6 (2,8, 4,5)	2,1 (1,6, 2,7)
Anti-FHA	5,4 (4,5, 6,5)	4,8 (3,9, 5,9)
Anti-PRN	3,2 (2,5, 4,1)	3,2 (2,3, 4,4)
Anti-FIM	5,3 (3,9, 7,1)	2,5 (1,8, 3,5)

DTaP: difteriatoksoidi [pediatrinen annos], jäykkäkouristus ja soluton hinkuyskä; GMC: Geometric Mean Concentration, vasta-aineekonsentraatioiden keskiarvo; N: niiden tutkittavien määrä, joiden tiedot ovat saatavilla; PPI: per protocol immunogenicity, tutkimussuunnitelman mukainen immunogenisuus

¹ Tutkimukseen soveltuvat tutkittavat, joiden immunogenisuutta koskevat tiedot ovat saatavilla.

² Tutkimus Td506 tehtiin Yhdysvalloissa ja siihen osallistui 11–17-vuotiaita nuoria ja 18–64-vuotiaita aikuisia. ELISA-yksikköinä mitatut vasta-aineekonsentraatioiden keskiarvorat laskettiin erikseen imenväisille, nuorille ja aikuisille.

³ N = 80, niiden imenväisten lukumäärä, jotka saivat DTaP-rokotuksen 2, 4 ja 6 kuukauden ikäisinä ja joista on saatavilla tietoa kolmannen annoksen antamisen jälkeen (Sweden I Efficacy Trial -tutkimuksen seeruminäytteet tutkittiin samanaikaisesti Td506-tutkimuksen kanssa).

⁴ Vasta-aineekonsentraatioiden keskiarvorat eivät olleet Triaxis-rokotteen jälkeen huonompia kuin DTaP-rokotuksen jälkeen (Triaxis-rokotteen GMC-suhteen 95 %-n luottamusvälin alaraja jaettuna DTaP:llä > 0,67).

Vasta-aineiden säilyminen

Serologiset seurantatutkimukset tehtiin 3, 5 ja 10 vuoden kuluttua henkilöillä, jotka olivat aiemmin saaneet yhden Triaxis-rokotteen tehosteannoksen. Serosuojan säilyminen kurkkumädän ja jäykkäkouristuksen suhteen ja seropositiivisuus hinkuyskän suhteen on esitetty yhteenvetona taulukossa 4.

Taulukko 4: Serosuojan/seropositiivisuuden säilyminen (%) lapsilla, nuorilla ja aikuisilla 3, 5 ja 10 vuotta Triaxis-annoksen antamisen jälkeen (PPI-populaatio: Protokollan mukainen immunogeeninen väestö¹)

	Lapset (4–6 vuotta) ²	Nuoret (11–17 vuotta) ³			Aikuiset (18–64 vuotta) ³		
Aika Triaxis-annoksesta	5 vuotta	3 vuotta	5 vuotta	10 vuotta	3 vuotta	5 vuotta	10 vuotta
Osallistujat	N = 128 –150	N = 300	N = 204 –206	N = 28– 39	N = 292	N = 237– 238	N = 120– 136
Vasta-aine Serosuojan/seropositiivisuuden %							
Kurkkumätä (SN, IU/ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7
Jäykkäkourist us (ELISA, IU/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1
Hinkuyskä (ELISA, EU/ml)	seroposi- tiivisuus ⁴	63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1
PT		97,3	100	99,5	100	99,3	100
FHA		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1
PRN		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6
FIM							98,5

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: ELISA-yksikkö; IU: kansainvälinen yksikkö; N: niiden tutkittavien määrä, joiden tiedot ovat saatavilla; PPI: per protocol immunogenicity, tutkimussuunnitelman mukainen immunogenisuus; SN: seroneutralisaatio

¹ Tutkimukseen soveltuvat tutkittavat, joista oli saatavana ainakin yhtä antigeeniä koskevat immunogenisuustiedot tietynä ajankohtana.

² Tutkimus Td508 tehtiin Kanadassa ja siihen osallistui 4–6-vuotiaita lapsia.

³ Tutkimus Td506 tehtiin Yhdysvalloissa ja siihen osallistui 11–17-vuotiaita nuoria ja 18–64-vuotiaita aikuisia.

⁴ Niiden tutkittavien prosentuaalinen osuus, joilla oli vasta-aineita ≥ 5 EU/ml PT:lle, ≥ 3 EU/ml FHA:lle ja PRN:lle ja ≥ 17 EU/ml FIM:lle 3 vuoden seurannassa; ≥ 4 EU/ml PT:lle, PRN:lle ja FIM:lle ja ≥ 3 EU/ml FHA:lle 5 ja 10 vuoden seurannassa.

Immunogenisuus aiemmin rokottamattomilla henkilöillä ja henkilöillä, joiden rokotusstatus on tuntematon

Kun 330:lle vähintään 40-vuotiaalle aikuiselle, jotka eivät olleet saaneet mitään kurkkumätä- tai jäykkäkouristuskomponentteja sisältävää rokotetta viimeksi kuluneiden 20 vuoden aikana, annettiin yksi annos REPEVAX-rokotetta (Tdap-IPV; sisältää samat määrät jäykkäkouristus-, kurkkumätä- ja hinkuyskäantigeenejä kuin Triaxis)

- ≥ 95,8 % aikuisista oli seropositiivisia (≥ 5 EU/ml) kaikille rokotteen sisältämille hinkuyskäantigeeneille muodostuneiden vasta-aineiden suhteen
- serosuoja kurkkumätää vastaan todettiin 82,4 %:lla tutkittavista ≥ 0,1 IU/ml:n kynnysarvolla ja 92,7 %:lla tutkittavista ≥ 0,01 IU/ml:n kynnysarvolla

- serosuoja jäykkäkouristusta vastaan todettiin 98,5 %:lla tutkittavista $\geq 0,1$ IU/ml:n kynnysarvolla ja 99,7 %:lla tutkittavista $\geq 0,01$ IU/ml:n kynnysarvolla
- serosuoja poliota (tyyppejä 1, 2 ja 3) vastaan todettiin $\geq 98,8$ %:lla tutkittavista, kun kynnysarvona oli laimennos $\geq 1:8$.

Kun 316 tutkittavalle annettiin kaksi lisäännosta kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja poliokomponentteja sisältävää rokotetta yhden ja kuuden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta, serosuojan kurkkumätästä vastaan saavutti 94,6 % ($\geq 0,1$ IU/ml) ja 100 % ($\geq 0,01$ IU/ml), jäykkäkouristusta vastaan 100 % ($\geq 0,1$ IU/ml) ja poliota (tyyppejä 1, 2 ja 3) vastaan 100 % (laimennos $\geq 1:8$).

Immunogeenisuus uusintarokotuksen jälkeen

Triaxis-rokotteen immunogeenisuutta on arvioitu uusintarokotuksen jälkeen, joka annettiin 10 vuoden kuluttua edellisen Triaxis- tai REPEVAX-annoksen antamisesta. Yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta vähintään 98,5 % tutkimukseen osallistuneista saavutti serosuojaavat vasta-aineepitoisuudet ($\geq 0,1$ IU/ml) kurkkumätä ja jäykkäkouristusta vastaan ja vähintään 84 % saavutti tehostevasteen hinkuyskäantigeeneille. (Hinkuyskän tehostevaste määriteltiin rokotuksen jälkeiseksi vasta-aineepitoisuudeksi, joka oli vähintään 4 kertaa LLOQ (määrityn alaraja), jos pitoisuus oli ennen rokotusta alle LLOQ:n; vähintään 4 kertaa rokotusta edeltävä taso, jos se oli vähintään LLOQ:n tasolla, mutta alle 4 kertaa LLOQ-tason, tai vähintään 2 kertaa rokotusta edeltävä taso, jos se oli vähintään 4 kertaa LLOQ).

Serologiaseurantaa ja uusintarokotusta koskevien tietojen perusteella Triaxis-valmistetta voidaan käyttää jäykkäkouristus- ja kurkkumätärokotteen (dT) sijasta tehostamaan immuneettia hinkuyskää vastaan kurkkumädän ja jäykkäkouristuksen lisäksi.

Immunogeenisuus raskaana olevilla naisilla

Hinkuyskän vasta-ainevasteet ovat raskaana olevilla naisilla yleensä samankaltaisia kuin naisilla, jotka eivät ole raskaana. Rokottaminen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana on optimaalista vasta-aineiden siirtymisen kannalta kehittyvään sikiöön.

Immunogeenisuus hinkuyskää vastaan imeväisillä (< 3 kuukauden ikäisillä), joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Kahdesta julkaistusta, satunnaistetusta, kontrolloidusta tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että hinkuyskän vasta-aineepitoisuudet olivat korkeammat syntymähetkellä ja 2 kuukauden iässä (toisin sanoen ennen ensimmäisten rokotusten antamista) sellaisilla imeväisillä, joiden äidit olivat saaneet Triaxis-rokotteen raskauden aikana verrattuna imeväisiin, joiden äitejä ei ollut rokotettu hinkuyskää vastaan raskauden aikana.

Ensimmäisessä tutkimuksessa 33 raskaana olevaa naista sai Triaxis-rokotteen ja 15 naista sai keittosuolaliuosta sisältävän lumerokotteen raskausviikolla 30–32. Hinkuyskän PT-, FHA-, PRN- ja FIM-antigeenien vasta-aineepitoisuksien keskiarvot (GMC) (EU/ml) rokotettujen naisten imeväisillä olivat syntymähetkellä: PT 68,8, FHA 234,2, PRN 226,8 ja FIM 1 867,0 ja 2 kuukauden iässä: PT 20,6, FHA 99,1, PRN 75,7 ja FIM 510,4. Verrokkiryhmän imeväisillä vastaavat GMC-lukemat olivat syntymähetkellä: PT 14,0, FHA 25,1, PRN 14,4 ja FIM 48,5 ja 2 kuukauden iässä: PT 5,3, FHA 6,6, PRN 5,2 ja FIM 12,0. GMC-suhteet (Triaxis/verrokkiryhmä) olivat syntymähetkellä: PT 4,9, FHA 9,3, PRN 15,8 ja FIM 38,5 ja 2 kuukauden iässä: PT 3,9, FHA 15,0, PRN 14,6 ja FIM 42,5.

Toisessa tutkimuksessa 134 raskaana olevaa naista sai Triaxis-rokotteen ja 138 sai jäykkäkouristus- ja kurkkumätä-vertailurokotteen keskimäärin raskausviikolla 34,5. Hinkuyskän PT-, FHA-, PRN- ja FIM-antigeenien vasta-aineiden GMC-lukemat (EU/ml) rokotettujen naisten imeväisillä olivat syntymähetkellä: PT 54,2, FHA 184,2, PRN 294,1 ja FIM 939,6 ja 2 kuukauden iässä: PT 14,1, FHA 51,0, PRN 76,8 ja FIM 220,0. Verrokkiryhmän imeväisillä vastaanat GMC-lukemat olivat syntymähetkellä: PT 9,5, FHA 21,4, PRN 11,2 ja FIM 31,5 ja 2 kuukauden iässä: PT 3,6, FHA 6,1, PRN 4,4 ja FIM 9,0. GMC-suhteet (Triaxis/verrokkiryhmä) olivat syntymähetkellä: PT 5,7, FHA 8,6, PRN 26,3 ja FIM 29,8 ja 2 kuukauden iässä: PT 3,9, FHA 8,4, PRN 17,5 ja FIM 24,4.

Näiden korkeampien vasta-aineepitoisuksien pitäisi tarjota imeväisille passiivinen immuniteetti hinkuyskää vastaan ensimmäisten 2–3 elinkuukauden aikana, kuten havainnoivissa tehokkuutta arvioineissa tutkimuksissa on osoitettu.

Immunogenisuus imeväisillä ja taaperoilla, joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Useissa julkaistuissa tutkimuksissa arvioitiin imeväisten rutiininomaisen rokottamisen aikaansaamaa immunogenisuutta raskausaikana Repevax- tai Triaxis-rokotteen saaneiden naisten imeväisillä. Tietoja imeväisten vasteesta hinkuyskän ja muiden kuin hinkuyskän antigeeneille arvioitiin ensimmäisen elinvuoden aikana.

Raskauden aikana annettujen Repevax- tai Triaxis-rokotteiden kautta äidiltä saadut vasta-aineet saattavat heikentää imeväisen immuunivastetta aktiiviselle immunisaatiolle hinkuyskää vastaan. Saatavilla olevien epidemiologisten tutkimusten perusteella tällä immuunivasteen heikentymisellä ei välttämättä ole klinistä merkitystä.

Useista tutkimuksista saaduissa tiedoissa ei havaittu klinisesti merkittävää heikentymistä raskauden aikana Repevax- tai Triaxis-rokotteen saaneiden äitien imeväisten tai taaperokäisten vasteissa kurkkumätä- tai jäykkäkouristusrokotteiden, *Haemophilus influenzae* typpi B -rokotteen, IPV-rokotteen tai pneumokokkirokotteen antigeeneille.

Tehokkuus hinkuyskää vastaan imeväisillä, joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Rokotteen tehokkuutta hinkuyskää vastaan kolmannella raskauskolmanneksella rokotettujen äitien imeväisillä ensimmäisten 2–3 elinkuukauden aikana on arvioitu kolmessa havainnoivassa tutkimuksessa. Rokotteen tehokkuus oli kaiken kaikkiaan > 90 %.

Taulukko 5: Rokotteen tehokkuus (VE) hinkuyskää vastaan pienillä imeväisillä, joiden äidit ovat saaneet Triaxis- tai Repevax-rokotteen raskauden aikana kolmessa retrospektiivisessä tutkimuksessa

Maa	Rokote	VE (95 %-n luottamusväli)	VE:n arvointimenetelmä	Seuranta-aika imeväisillä
Iso-Britannia	Repeva	93 % (81, 97)	kaltaistamaton tapaus-verroksi	2 kuukautta
Yhdysvallat	Triaxis*	91,4 % (19,5, 99,1)	kohorttiregressiomalli	2 kuukautta
Iso-Britannia	Repeva	93 % (89, 95)	seulonta (case-coverage)	3 kuukautta

* Noin 99 % naisista sai Triaxis-rokotteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Rokotteilta ei vaadita farmakokineettisiä tutkimuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisiille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Fenoksietanol
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensovimattomuudet

Koska yhteensovimattomuustutkimuksia ei ole tehty, Triaxis-rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jäakaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäättyä. Hävitä jäätynyt rokote.

Pidä ruisku ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle.

Valmisten säilyvyyttä koskevien tietojen perusteella rokotteen komponentit pysyvät stabiileina ≤ 25 °C:n lämpötilassa 72 tunnin ajan, minkä jälkeen Triaxis pitää joko käyttää tai hävittää. Nämä tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille vain sellaisia tilanteita varten, joissa suositellusta säilytyslämpötilasta joudutaan tilapäisesti poikkeamaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Triaxis 1,5 ml:n esitytetyissä ruiskuissa, joissa on pehmeä kärkisuojuus

0,5 ml suspensiota esitytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa tulppa (bromibutyylielastomeeri) ja Luer Lock -liitin sekä pehmeä kärkisuojuus (kumiyhdiste).

Pakkauskoot: 1 tai 10 esitytetyä ruiskua, joissa ei ole neuloja.

Pakkauskoot: 1 tai 10 esitytetyä ruiskua, joissa on 1 tai 2 erillistä neulaa (ruostumatonta terästä).

Esitytetyjen ruiskujen pehmeät kärkisuojukset sisältävät luonnonkumin (lateksin) johdannaista.

Triaxis 1 ml:n esitytetyissä ruiskuissa, joissa on jälkkä kärkisuojuus

0,5 ml suspensiota esityytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa tulppa (klooributylielastomeeri) ja Luer Lock -liitin sekä jäykkä kärkisuojuus (synteettinen isopreenibromibutyli + polypropeeni).

Pakkauskoot: 1 tai 10 esityytettyä ruiskua, joissa ei ole neuloja.

Pakkauskoot: 1 esityytetty ruisku, jossa on 1 tai 2 erillistä neulaa (ruostumatonta terästä).

Pakkauskoot: 10 esityytettyä ruiskua, jossa on 1 erillinen neula (ruostumatonta terästä).

Pakkauskoot: 1 tai 10 esityytettyä ruiskua, joissa on turvasuojuksit (polykarbonaattia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

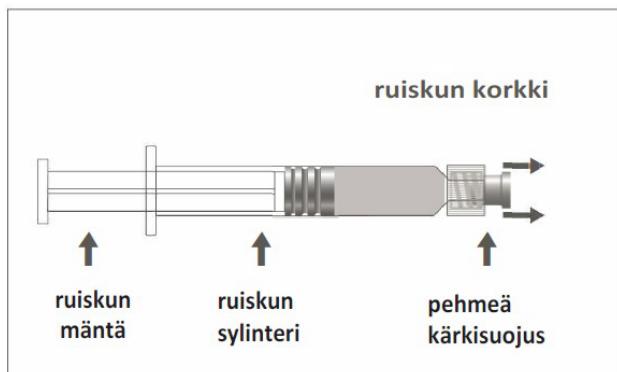
Rokote on ulkonäöltään normaalisti yhtenäinen, samea valkoinen suspensio, joka saattaa sedimentoitua ja johon saattaa muodostua paakkumaisia tai hiutalemaisia kertymiä säilytyksen aikana. Ravista esityytettyä ruiskua hyvin, jotta suspensio jakautuisi tasaisesti ennen rokotteen antamista. Jos suspensiolla on kertymiä, rokotetta voidaan ravistaa uudelleen, kunnes suspensio on tasaista.

Valmistelut ennen antamista

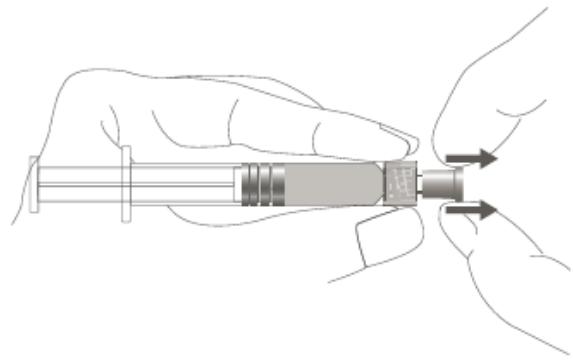
Esityytetyssä ruiskussa voi olla Luer Lock -liitin, jossa on joko pehmeä kärkisuojuus (kuva A) tai jäykkä kärkisuojuus (kuva B). Ruisku, jossa on injektioneste, suspensio, on tarkastettava silmämäärisesti ennen antamista. Jos injektionesteessä on vierashiuksia, ruisku vuotaa, mäntä on aktivoitunut ennenaikaisesti tai kärkisuojuus on viallinen, esityytetty ruisku on hävitettävä. Ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, eikä sitä saa käyttää uudelleen.

Esityytetyn Luer Lock -ruiskun käyttöohjeet:

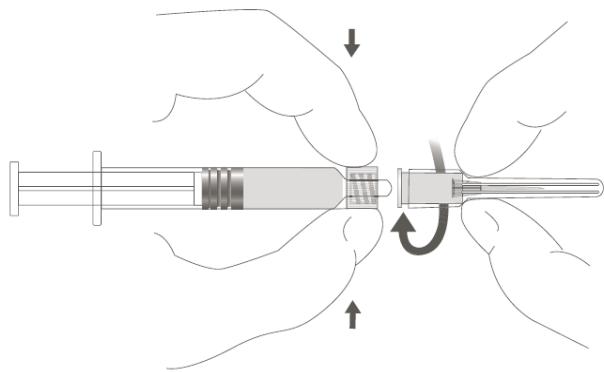
Kuva A: Luer Lock -ruisku, jossa on pehmeä kärkisuojuus



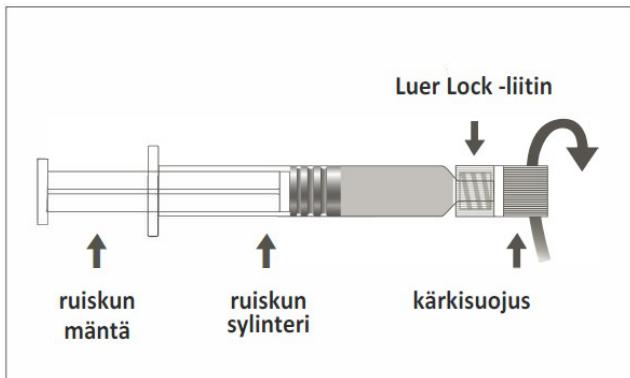
Vaihe 1:Pidä toisella kädellä kiinni ruiskun korkista (älä pidä kiinni ruiskun männästä tai sylinteristä) ja poista kärkisuojus vetämällä.

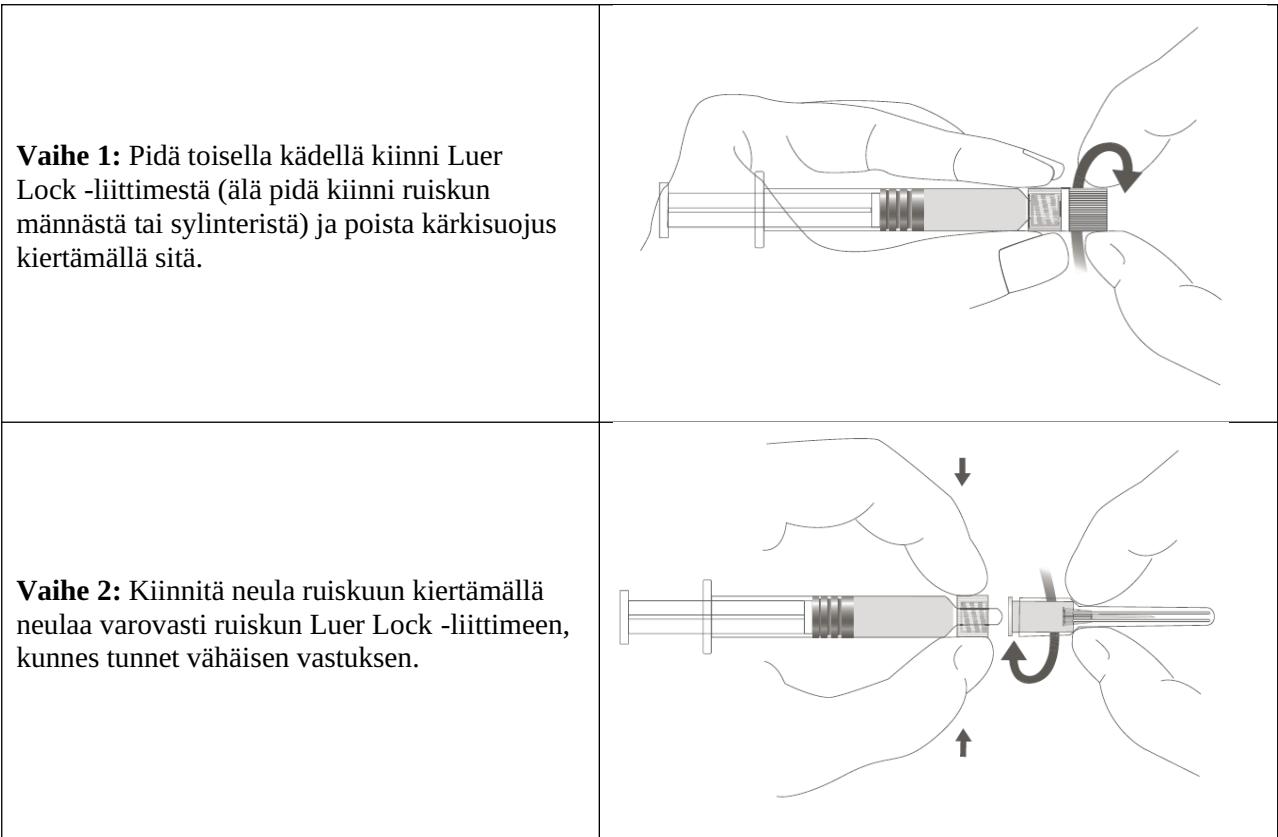


Vaihe 2:Kiinnitä neula ruiskuun kiertämällä neulaa varovasti myötäpäivään, kunnes tunnet vähäisen vastuksen.



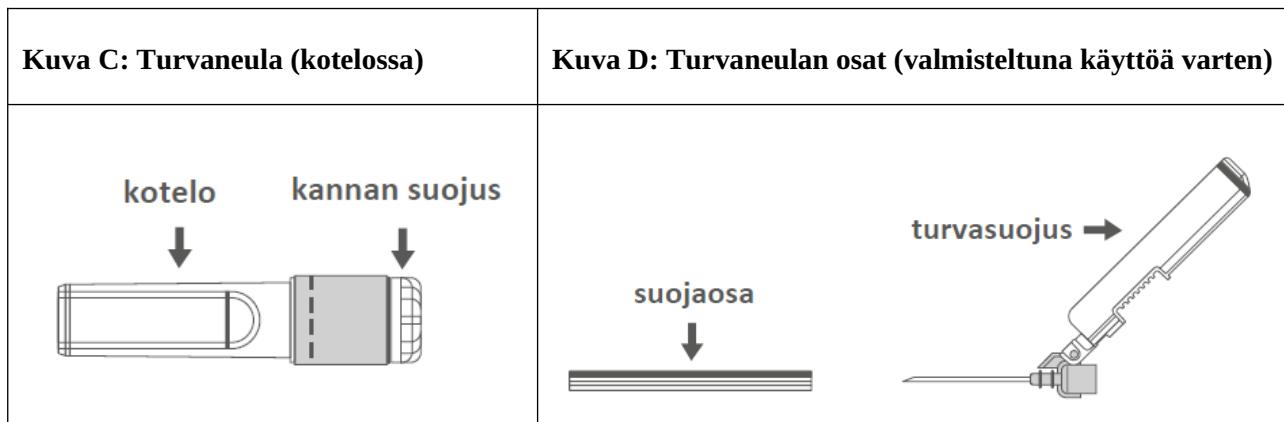
Kuva B: Luer Lock -ruisku, jossa on jäykkiä kärkisuojus



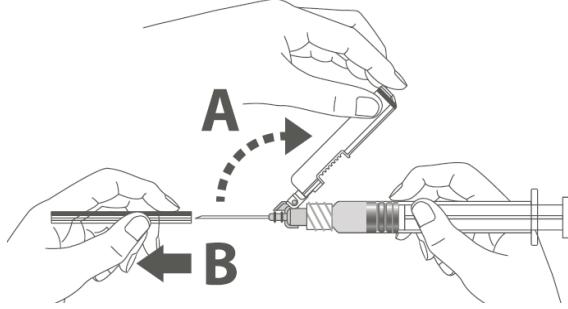
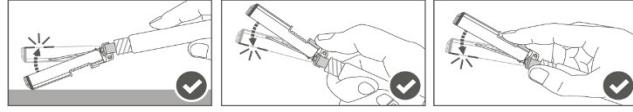
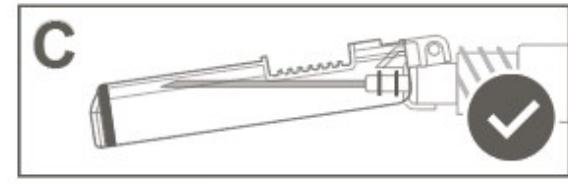
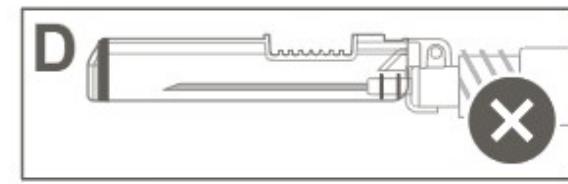


Ohjeet turvaneulan käytölle esityytetyyn Luer Lock -ruiskun kanssa:

Valmistele Luer Lock -ruisku ja neula kiinnittämistä varten noudattaen edellä esitettyjä vaiheita 1 ja 2.



Vaihe 3:Poista turvaneulan kotelo vetämällä kohtisuoraan. Neula on turvasuojuksen ja suojaosan sisällä.

<p>Vaihe 4:</p> <p>A: Käännä turvasuojusta poispäin neulasta, kohti ruiskun sylinteriä kuvassa esitettyyn asentoon.</p> <p>B: Poista suojaosa vetämällä kohtisuoraan.</p>	
<p>Vaihe 5: Kun pistos on annettu, lukitse (aktivoi) turvasuojuksen käyttämällä jotakin kolmesta (3) yhden käden tekniikasta, jotka on esitetty kuvassa, eli aktivoinnilla pinta vasten, peukalolla tai sormella.</p> <p>Huomaa: Aktivointi on onnistunut, kun kuulet ja/tai tunnet naksahduksen.</p>	
<p>Vaihe 6: Tarkasta turvasuojuksen aktivoituminen silmämäärisesti. Turvasuojuksen on oltava täysin lukkiutunut (aktivoitunut), kuten kuvassa C on esitetty.</p>	
<p>Kuvassa D on turvasuojuks, joka EI ole täysin lukkiutunut (ei ole aktivoitunut).</p>	
	
<p>Varoitus: Älä yritä poistaa turvalaitteen lukitusta (peruuuttaa turvalaitteen aktivointia) ottamalla neula väkisin pois turvasuojuksesta.</p>	

Hävittäminen

Käytämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Neuloja ei saa peittää uudestaan korkilla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32502

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.3.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.04.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.01.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Triaxis injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Vaccin mot difteri, stelkramp och kikhusta, acellulärt, komponent, adsorberat, med reducerat antigeninnehåll

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (0,5 ml) innehåller:

Difteritoxoid	Inte mindre än 2 IU* (2 Lf)
Tetanustoxoid	Inte mindre än 20 IU* (5 Lf)
Pertussisantigener	
Pertussistoxoid	2,5 mikrogram
Filamentöst hemagglutinin	5 mikrogram
Pertaktin	3 mikrogram
Fimbria typ 2 och 3	5 mikrogram
Adsorberat på aluminiumfosfat	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

* Som undre konfidensgräns ($p = 0,95$) för aktivitet mätt enligt den analys som beskrivs i den europeiska farmakopén.

Detta vaccin kan innehålla spår av formaldehyd och glutaraldehyd som används under tillverningsprocessen (se avsnitt 4.3 och 4.4).

För fullständig förteckning över hjälvpännen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELS FORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Triaxis är en grumlig vit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Triaxis (Tdap) är indicerat för:

Aktiv immunisering mot difteri, stelkramp (tetanus), och kikhusta (pertussis) hos personer från 4 års ålder som en booster efter primär immunisering,

Passivt skydd mot kikhusta (pertussis) hos spädbarn, när barnets moder fått vaccinet under graviditeten (se avsnitt 4.2, 4.6 och 5.1).

Triaxis ska användas enligt officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En engångsinjektion av en (0,5 ml) dos, rekommenderas för alla berörda åldersgrupper.

Hos ungdomar och vuxna med okänd eller ofullständig vaccinationsstatus mot stelkramph eller difteri kan en dos av Triaxis administreras som en del av en vaccinationsserie för att skydda mot kikhusta och i de flesta fall även mot stelkramph och difteri. En ytterligare dos av difteri- och tetanusvaccin (dT) kan administreras efter en månad följd av en tredje dos av difteri- eller difteri- och tetanusvaccin (dT) 6 månader efter den första dosen för att optimera skyddet mot sjukdomen (se avsnitt 5.1). Antalet doser och doseringsschemat ska fastställas i enlighet med lokala rekommendationer.

Triaxis kan användas för revaccination med ett intervall på 5 till 10 år för att stärka immuniteten mot difteri, stelkramph och kikhusta (se avsnitt 5.1).

Triaxis kan användas vid behandling av stelkrampsbenägna skador med eller utan samtidig administrering av tetanus immunoglobulin i enlighet med officiella rekommendationer.

Triaxis kan ges till gravida kvinnor under den andra eller tredje trimestern för att spädbarnet ska få ett passivt skydd mot kikhusta (se avsnitt 4.1, 4.6 och 5.1).

Administreringssätt

En engångsinjektion av en dos (0,5 ml) Triaxis ska administreras intramuskulärt. Företrädesvis i deltoidmuskeln.

Triaxis ska inte administreras i glutealområdet. Intradermal eller subkutan administrering ska inte användas (i undantagsfall kan subkutan administrering övervägas, se avsnitt 4.4).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Triaxis skall ej ges till personer med känd överkänslighet:

- mot vacciner mot difteri, stelkramph eller kikhusta
- mot några andra komponenter i vaccinet (se avsnitt 6.1)
- mot något restämne som överförts från tillverkningen (formaldehyd och glutaraldehyd), som kan finnas kvar i icke påvisbara spårmängder.

Triaxis ska inte administreras till personer som fått en encefalopati av okänt ursprung inom 7 dagar efter tidigare vaccination med ett pertussisinnehållande vaccin.

Som för andra vacciner ska administrering av Triaxis uppskjutas vid akuta svåra infektionssjukdomar med feber. Lindriga infektioner utgör dock ingen kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

Triaxis ska inte användas för primär immunisering.

Beträffande intervallet mellan en boosterdos av Triaxis och föregående boosterdoser av difteri- och/eller tetanusinnehållande vacciner ska de officiella rekommendationerna i allmänhet följas. Kliniska uppgifter har visat att det inte fanns någon kliniskt relevant skillnad i frekvensen för biverkningar i samband med administrering av ett tetanus-, difteri- och pertussisinnehållande boostervaccin så tidigt som 4 veckor, jämfört med minst 5 år, efter en föregående dos av tetanus- och difteriinnehållande vaccin.

Före vaccination

Vaccinationen ska föregås av en genomgång av personlig anamnes, (särskilt tidigare vaccinationer och eventuella biverkningar). Hos personer som tidigare haft en allvarlig eller svår reaktion inom 48 timmar efter en tidigare injektion med ett vaccin innehållande liknande komponenter, måste administrering av Triaxis-vaccin noga övervägas.

Som för alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Om Guillain-Barrés syndrom har förekommit inom 6 veckor efter att vaccin innehållande tetanustoxoid tidigare har erhållits, ska ett beslut att ge något vaccin som innehåller tetanustoxoid, inklusive Triaxis, baseras på noggrant övervägande av möjliga fördelar och eventuella risker.

Triaxis ska inte administreras till personer med progressiv neurologisk sjukdom, okontrollerad epilepsi eller progressiv encefalopati förrän en behandlingsregim har fastställts och tillståndet har stabiliserats.

Vaccinets immungenitet kan minskas genom immunsuppressiv behandling eller nedsatt immunförsvar. Vaccinationen bör skjutas upp tills sådan sjukdom eller behandling har upphört, om det är praktiskt möjligt. Trots detta rekommenderas vaccination av HIV-infekterade personer eller personer med kroniskt nedsatt immunförsvar, t.ex. AIDS, även om antikroppssvaret kan vara begränsat.

Försiktighet vid administrering

Får inte administreras via intravaskulär eller intradermal injektion.

Intramuskulära injektioner ska ges med försiktighet till patienter som står på antikoagulantibehandling eller som lider av koagulationsrubbningar, på grund av blödningsrisken. I dessa fall kan administrering av Triaxis genom djup subkutan injektion övervägas, även om det finns en risk för ökade lokala reaktioner.

Synkope (svimning) kan förekomma efter eller till och med före administrering av injicerbara vacciner, såsom Triaxis. Det ska finnas rutiner på plats för att förebygga skador vid svimning och för att hantera svimningsreaktioner.

De mjuka spetsskydden på de förfyllda sprutorna (1,5 ml) innehåller ett derivat av naturgummi (latex), som kan framkalla allergiska reaktioner hos individer som är känsliga för latex.

Övriga överväganden

Som för alla vacciner uppnås Triaxis eventuellt inte ett skyddande immunsvär hos alla vaccinerade.

En kvarvarande knöl vid injektionsstället kan uppstå med alla adsorberade vacciner, i synnerhet om de administreras ytligt i subkutan vävnad.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på resultat från kliniska prövningar med samtidig användning kan Triaxis administreras samtidigt med något av följande vacciner: inaktiverat influensavaccin, hepatit B-vaccin, inaktiverat eller oralt vaccin mot polio och rekombinant humant papillomvirusvaccin (se avsnitt 4.8) i enlighet med lokala föreskrifter.

Injektionsställen i olika armar måste användas vid samtidig administrering av injicerade vacciner. Interaktionsstudier har inte genomförts med andra vacciner, biologiska produkter eller läkemedel. I enlighet med allmänt accepterade riktlinjer för vaccinationer kan dock Triaxis, eftersom det är en inaktiverad produkt, administreras samtidigt med andra vacciner eller immunglobuliner vid separata injektionsställen.

Vid immunsuppressiv terapi, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Triaxis kan användas under den andra eller tredje graviditetstrimestern i enlighet med officiella rekommendationer (se avsnitt 4.2).

Säkerhetsdata från 4 randomiserade kontrollerade studier (310 graviditetsutfall), 1 prospektiv observationsstudie (546 graviditetsutfall), 5 retrospektiva observationsstudier (124 810 graviditetsutfall) och från passiv uppföljning av kvinnor som fått Triaxis eller Repevax (Tdap-IPV som innehåller samma mängder抗原er mot tetanus, difteri och pertussis som Triaxis) under den andra eller tredje trimestern har inte visat några vaccinrelaterade biverkningar på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Liksom med andra inaktiverade vacciner förväntas inte vaccination med Triaxis under någon trimester skada fostret.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

För information om immunsvär efter vaccination under graviditet och effektiviteten av vaccinet mot kikhosta hos spädbarn, se avsnitt 5.1.

Amning

Det är inte känt om de aktiva substanser som ingår i Triaxis utsöndras i modersmjölk, men det har konstaterats att antikroppar mot vaccinantigenerna har överförts till den diande avkomman hos kaniner.

Två studier på djur som genomförts på kanin har inte visat några skadliga effekter av maternella antikroppar som inducerats av vaccinet på avkommans postnatale utveckling.

Effekten på ammade spädbarn av administrering av Triaxis till mödrarna har dock inte studerats. Eftersom Triaxis är inaktiverat är det osannolikt att det utgör någon risk för spädbarnet. Riskerna och fördelarna med vaccination ska bedömas innan ett beslut fattas att immunisera en ammande kvinna.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier med Triaxis har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Triaxis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar gavs Triaxis till totalt 4 546 personer, inklusive 298 barn (4 till 6 år), 1 313 ungdomar (11 till 17 år) och 2 935 vuxna (18 till 64 år). De vanligast rapporterade reaktionerna efter vaccination omfattade lokala reaktioner vid injektionsstället (smärta, rodnad och svullnad) som inträffade hos 21 % - 78 % av de vaccinerade personerna, huvudvärk och trötthet som inträffade hos 16 % - 44 % av de vaccinerade personerna. Dessa tecken och symptom hade vanligtvis lindrig intensitet och uppstod inom 48 timmar efter vaccination. Samtliga gick över utan några följder.

Säkerhetsanalys utfördes på 1 042 friska manliga och kvinnliga ungdomar i åldrarna 10 till 17 år under en klinisk prövning. De fick ett fyrvänt vaccin mot human papillomvirus typ 6/11/16/18 (Gardasil) samtidigt med en dos Triaxis och en dos fyrvärdigt konjugatvaccin mot meningokocker serotyp A, C, Y och W135. Säkerhetsprofilerna var likvärdiga i både de samtidiga och icke-samtidiga grupperna. Högre frekvens av svullnad vid injektionsstället för Gardasil, blämärken och smärta vid injektionsstället för Triaxis observerades i gruppen med samtidig administrering. De skillnader som observerades mellan de samtidiga och icke-samtidiga grupperna var mindre än 7 % och hos flertalet av individerna rapporterades biverkningarna som lindriga till måttliga i intensitet.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar rangordnas under frekvensrubriker på följande sätt:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta	(<1/10 000)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1 presenterar de biverkningar som observerats i kliniska prövningar och innefattar även ytterligare biverkningar som har rapporterats spontant under användning av Triaxis efter introduktion på marknaden över hela världen. Eftersom biverkningar efter introduktion på marknaden rapporteras frivilligt av en population av okänd storlek, är det inte alltid möjligt att på ett tillförlitligt sätt beräkna deras frekvens eller

etablera ett orsakssamband för vaccinexponering. Därför tilldelas dessa biverkningar frekvenskategorin ”ingen känd frekvens”

Tabell 1: Biverkningar från prövningar och erfarenhet efter marknadsföring över hela världen

Klassificering av organsystem	Frekvens	Barn (4 till 6 år)	Ungdomar (11 till 17 år)	Vuxna (18 till 64 år)
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighets (anafylaktisk) -reaktion (angioödem, ödem, utslag, hypoton)*		
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi (minskad aptit)		
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk		
	Ingen känd frekvens	Parestesi*, hypoestesi*, Guillain-Barres syndrom*, brakialneurit*, facialisparese*, kramper*, synkope*, myelit*		
Hjärtat	Ingen känd frekvens		Myokardit*	
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	Diarré, illamående	Diarré
	Vanliga	Illamående, kräkningar	Kräkningar	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga		Utslag	
	Ingen känd frekvens		Klåda*, urtikaria*	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga		Generaliserad smärta eller muskelsvaghet, artralgi eller ledsvullnad	Generaliserad smärta eller muskelsvaghet
	Vanliga	Generaliserad smärta eller muskelsvaghet, artralgi eller ledsvullnad		Artralgi eller ledsvullnad
	Ingen känd frekvens		Myosit*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet/asteni	Trötthet/asteni, allmän sjukdomskänsla, frossa	Trötthet/asteni, allmän sjukdomskänsla
		Smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället		
	Vanliga	Feber, frossa, axillär adenopati	Feber, axillär adenopati	Feber, frossa, axillär adenopati
	Ingen känd	Blåmärken vid injektionsstället*, steril abscess vid		

Klassificering av organsystem	Frekvens	Barn (4 till 6 år)	Ungdomar (11 till 17 år)	Vuxna (18 till 64 år)
	frekvens	injektionsstället*, knöl vid injektionsstället*		

* Biverkningar efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Stora reaktioner vid injektionsstället (> 50 mm), inklusive omfattande svullnad i extremiteter från injektionsstället till en eller båda lederna förekom efter administrering av Triaxis till ungdomar och vuxna. Dessa reaktioner uppkommer vanligtvis inom 24–72 timmar efter vaccination och kan vara förenade med erytem, värmeökning, ömhet eller smärta vid injektionsstället och försvinna spontant inom 3–5 dagar.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för Triaxis som presenteras i Tabell 1 innefattar data från en klinisk prövning med 298 barn i åldrarna 4 till 6 år som tidigare fått totalt 4 doser, inklusive primär immunisering med DTaP-polio kombinerat med Hib vid cirka 2, 4, 6 och 18 månaders ålder. I denna kliniska prövning var den vanligaste biverkningen som rapporterades inom 14 dagar efter vaccinationen smärta på injektionsstället (hos 39,6 % av individerna) och trötthet (hos 31,5 % av individerna).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Ej tillämpligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot kikhusta, renat antigen, kombinerat med toxoider.

ATC-kod: J07AJ52

Kliniska prövningar

Immunsvarnen som uppmätts, en månad efter vaccination med Triaxis, hos 265 barn, 527 ungdomar och 743 vuxna redovisas i nedanstående tabell.

Tabell 2: Immunsvar hos barn, ungdomar och vuxna en månad efter vaccination med Triaxis

Antikropp	Kriterier	Barn (4–6 år)¹ (N=265) %	Ungdomar (11–17 år)² (N=527) %	Vuxna (18–64 år)² (N=743) %
Difteri (SN, IE/ml)	≥0,1	100	99,8	94,1
Tetanus (ELISA, IE/ml eller EU/ml)	≥0,1	100	100	100
Pertussis (ELISA, EU/ml)	Boostersvar 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: difteritoxoid [dos för barn], tetanus och acellular pertussis; ELISA: Enzyme Linked Immunoassay (enzymkopplad immunadsorberande analys); EU: ELISA units (ELISA-enheter), IE: internationella enheter; N: antal deltagare med tillgängliga data; SN: seroneutralisering.

¹ Studien Td508 genomfördes i Kanada på barn i åldern 4 till 6 år.

² Studien Td506 genomfördes i Förenta staterna på ungdomar i åldern 11 till 17 år och vuxna i åldern 18 till 64 år.

³ För barn i studien Td508 som tidigare erhållit primärt skydd med DTaP vid 2, 4, 6 och 18 månaders ålder, definieras ett boostersvar som en 4-faldig ökning av koncentrationen av pertussisantikroppar. För ungdomar och vuxna i studien Td506 definieras ett boostersvar som en 2-faldig ökning i koncentrationen av pertussisantikroppar hos deltagare med hög koncentration före vaccination och en 4-faldig ökning hos deltagare med låg koncentration före vaccination.

Säkerheten och immungeniteten för Triaxis hos vuxna och ungdomar visade sig vara jämförbar med den som observerats för en engångsdos av en formulering för vuxna av adsorberat vaccin mot difteri-stelkramph (Td) som innehöll samma mängd tetanus- och difteritoxoider.

Serologiska motsvarigheter för skydd mot kikhusta har inte fastställts. Vid jämförelse med data från Sweden I-pertussiseffektprovningarna som genomfördes mellan 1992 och 1996, vid vilka primär vaccination med Sanofi Pasteurs acellulara pertussis DTaP-formulering för spädbarn bekräftade en skyddseffekt på 85 % mot kikhusta, anses att Triaxis hade framkallat skyddande immunsvar.

Pertussisantikropsnivåerna för alla抗原er efter en boosterdos av Triaxis hos ungdomar och vuxna överträffade dem som iakttogs i en hushållskontaktstudie som ingick i effektprovningen.

Tabell 3: Kvot av GMC för pertussisantikroppar som iakttogs en månad efter en dos av Triaxis hos ungdomar och vuxna i jämförelse med värden som iakttogs hos spädbarn en månad efter vaccination vid 2, 4 och 6 månaders ålder i Sweden I-effektprovningen med DTaP (PPI-population: immunogen population enligt protokoll¹)

	Ungdomar (11–17 år)²	Vuxnan (18–64 år)²
	Triaxis/DTaP³ GMC-kvot 95 % KI⁴	Triaxis/DTaP³ GMC-kvot 95 % KI⁴
Deltagare	N=524–526	N=741
Anti-PT	3,6 (2,8, 4,5)	2,1 (1,6, 2,7)
Anti-FHA	5,4 (4,5, 6,5)	4,8 (3,9, 5,9)
Anti-PRN	3,2	3,2

	(2,5, 4,1)	(2,3, 4,4)
Anti-FIM	5,3 (3,9, 7,1)	2,5 (1,8, 3,5)

DTaP: difteritoxoid [dos för barn], tetanus och acellular pertussis; GMC: Geometric Mean Concentration; N: antal deltagare med tillgängliga data; PPI: immunogen population enligt protokoll

¹ Lämpliga deltagare med tillgängliga immunogenicitetsdata.

² Studien Td506 genomfördes i Förenta staterna på ungdomar i åldern 11 till 17 år och vuxna i åldern 18 till 64 år. Antikropps-GMC, mätt i ELISA-enheter, beräknades separat för spädbarn, ungdomar och vuxna.

³ N = 80, antal spädbarn som fick DTaP vid 2, 4 och 6 månaders ålder, med tillgängliga resultat efter dos 3 (serum från Sweden I Effektprovningen testat samtidigt som prov från klinisk prövning Td506).

⁴ GMC efter Triaxis var inte underlägsna GMC efter DTaP (under gränsen för 95 % KI på kvoten av GMC för Triaxis dividerat med DTaP >0,67).

Varaktighet av antikroppssvar

Serologiska uppföljningsstudier utfördes efter 3, 5 och 10 år hos personer som tidigare hade vaccinerats med en boosterdos av Triaxis. Varaktighet av seroskydd mot difteri och stelkramph och seropositivitet för kikhusta är sammanfattad i tabell 4.

Tabell 4: Varaktighet av seroskydd/seropositivitet (%) hos barn, ungdomar och vuxna 3, 5 och 10 år efter en dos av Triaxis (PPI-population: immunogen population enligt protokoll¹)

		Barn (4–6 år) ²	Ungdomar (11–17 år) ³			Vuxna (18–64 år) ³		
Tid sedan Triaxis-dos		5 år	3 år	5 år	10 år	3 år	5 år	10 år
Deltagare		N = 128–150	N = 300	N = 204–206	N = 28–39	N = 292	N = 237–238	N = 120–136
Antikropp								
% seroskydd/seropositivitet								
Difteri (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
Pertussi s (ELISA, IU/ml)	sero- positivitet 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: Enzyme Linked Immunoassay (enzymkopplad immunadsorberande analys); EU: ELISA units (ELISA-enheter), IE: internationella enheter; N: antal deltagare med tillgängliga data; PPI: immunogen population enligt protokoll; SN: seroneutralisering;

¹ Lämpliga deltagare med tillgängliga immunogenicitetsdata för åtminstone en antikropp vid den specifika tidpunkten.

² Studien Td508 genomfördes i Kanada med barn i åldern 4 till 6 år.

³ Studien Td506 genomfördes i Förenta staterna med ungdomar i åldern 11 till 17 år och vuxna i åldern 18 till 64 år.

⁴ Procentandel studiedeltagare med antikroppar ≥ 5 EU/ml för PT, ≥ 3 EU/ml för FHA och PRN, och ≥ 17 EU/ml för FIM för uppföljning efter 3 år, ≥ 4 EU/ml för PT, PRN och FIM, och ≥ 3 EU/ml för FHA för uppföljning efter 5 och 10 år.

Immunogenicitet hos tidigare ovaccinerade individer eller individer med okänd vaccinationsstatus

Efter administrering av en dos av vaccinet REPEVAX (Tdap-IPV; innehåller samma mängder tetanus-, difteri- och kikhosteantigener som Triaxis) till 330 vuxna i åldern ≥ 40 år, som inte hade fått något vaccin innehållande difteri- eller tetanuskomponenter under de senaste 20 åren:

- $\geq 95,8\%$ av vuxna var seropositiva (≥ 5 EU/ml) för antikroppar mot alla kikhosteantigener i vaccinet
- $82,4\%$ och $92,7\%$ var seroskyddade mot difteri med ett tröskelvärde på $\geq 0,1$ respektive $\geq 0,01$ IU/ml
- $98,5\%$ och $99,7\%$ var seroskyddade mot tetanus med ett tröskelvärde på $\geq 0,1$ respektive $\geq 0,01$ IU/ml
- och $\geq 98,8\%$ var seroskyddade mot polio (typerna 1, 2 och 3) med utspädningen $\geq 1:8$ som tröskelvärde.

Efter administrering av två ytterligare doser av ett vaccin innehållande difteri-, tetanus- och poliokomponenter till 316 individer, en månad och sex månader efter den första dosen, var seroskyddet mot difteri $94,6\%$ och 100% ($\geq 0,1$ respektive $\geq 0,01$ IU/ml), mot tetanus 100% ($\geq 0,1$ IU/ml), och mot polio (typerna 1, 2 och 3) 100% ($\geq 1:8$ utspädning).

Immunogenicitet efter revaccination

Immunogeniteten av Triaxis efter revaccination 10 år efter en tidigare dos av Triaxis eller Repevax har utvärderats. En månad efter vaccination hade minst $98,5\%$ av studiedeltagarna uppnått seroskyddande antikropps nivåer ($\geq 0,1$ IU/ml) mot difteri och tetanus och minst 84% hade nått boostersvar på pertussisantigener. (Boostersvaret på pertussis definierades som en antikroppskoncentration efter vaccination på minst 4 gånger LLOQ (nedre gräns för kvantifiering), om nivån före vaccination var under LLOQ; minst 4 gånger nivån före vaccination om nivån var minst LLOQ men mindre än 4 gånger LLOQ, eller minst 2 gånger nivån före vaccination om nivån var minst 4 gånger LLOQ).

Baserat på den serologiska uppföljningen och data om revaccination kan Triaxis användas i stället för ett difteri- och tetanusvaccin (dT) för att stärka immuniteten mot kikhusta, utöver difteri och stelkramph.

Immungenicitet hos gravida kvinnor

Antikroppssvaren mot kikhusta är i allmänhet liknande hos gravida kvinnor och icke-gravida kvinnor. Vaccination under den andra eller tredje trimestern av graviditeten är optimalt för överföring av antikroppar till fostret som utvecklas.

Immungenicitet mot kikhusta hos spädbarn (< 3 månaders ålder) till kvinnor som vaccinerats under graviditeten

Data från 2 publicerade randomiserade kontrollerade prövningar demonstrerar högre koncentrationer av kikhosteantikroppar vid födseln och vid 2 månaders ålder (dvs. före deras primärvaccinationer inleddes) hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats med Triaxis under graviditeten jämfört med spädbarn till kvinnor som inte vaccinerats mot kikhusta under graviditeten.

I den första studien fick 33 gravida kvinnor Triaxis och 15 fick saltlösningsplacebo mellan graviditetsvecka 30 och 32. De geometriska medelkoncentrationerna (GMC) i EU/ml för pertussisantikropparna mot PT-, FHA-, PRN- och FIM-antigenerna hos spädbarn till vaccinerade kvinnor var 68,8, 234,2, 226,8 respektive 1 867,0 vid födseln och 20,6, 99,1, 75,7 och 510,4 vid 2 månaders ålder. I kontrollgruppen för spädbarnen var GMC 14,0, 25,1, 14,4 respektive 48,5 vid födseln och 5,3, 6,6, 5,2 respektive 12,0 vid 2 månader. GMC-kvoterna (Triaxis/kontrollgrupp) var 4,9, 9,3, 15,8 respektive 38,5 vid födseln och 3,9, 15,0, 14,6 respektive 42,5 vid 2 månader.

I den andra studien fick 134 gravida kvinnor Triaxis och 138 fick ett kontrollvaccin mot tetanus och difteri vid i genomsnitt graviditetsvecka 34,5. GMC (EU/ml) för pertussisantikropparna mot PT-, FHA-, PRN- och FIM-antigenerna hos spädbarn till vaccinerade kvinnor var 54,2, 184,2, 294,1 respektive 939,6 vid födseln och 14,1, 51,0, 76,8 respektive 220,0 vid 2 månaders ålder. I kontrollgruppen för spädbarnen var motsvarande GMC 9,5, 21,4, 11,2 respektive 31,5 vid födseln och 3,6, 6,1, 4,4 och 9,0 vid 2 månader. GMC-kvoterna (Triaxis/kontrollgrupp) var 5,7, 8,6, 26,3 respektive 29,8 vid födseln och 3,9, 8,4, 17,5 respektive 24,4 vid 2 månader.

Dessa högre koncentrationer av antikroppar borde medföra passiv immunitet mot kikhusta hos spädbarnet under de första 2–3 levnadsmånaderna, vilket har påvisats i observationsstudier om effektiviteten.

Immungenicitet hos spädbarn och småbarn till kvinnor som vaccinerats under graviditeten

Hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats med Triaxis eller Repevax under graviditeten bedömdes immungeniciteten vid rutinvaccinationen av spädbarn i åtskilliga publicerade studier. Data om spädbarnets svar på kikhosteantigen och icke-kikhosteantigen utvärderades under det första levnadsåret.

Moderns antikroppar som kvarstår efter vaccination med Triaxis eller Repevax under graviditeten kan vara associerat med en minskning av spädbarnets immunsva vid aktiv immunisering mot kikhusta. Baserat på aktuella immunologiska studier har detta minskade immunsva eventuellt inte någon klinisk relevans.

Data från flera studier påvisade inget kliniskt relevant minskat immunsva bland spädbarn eller småbarn mot difteri, tetanus, *Haemophilus influenzae* typ B, inaktiverat poliovirus eller pneumokockantigen efter vaccination med Triaxis eller Repevax under graviditeten.

Effektiviteten mot kikhusta hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats under graviditeten

Vaccineffektiviteten under de 2–3 första levnadsmånaderna hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats mot kikhusta under den tredje trimestern av graviditeten har bedömts i 3 observationsstudier. Effektiviteten totalt sett är > 90 %.

Tabell 5: Vaccineffektivitet (VE) mot kikhusta hos spädbarn vars mödrar vaccinerats med Triaxis eller Repevax under graviditeten i 3 retrospektiva studier.

Plats	Vaccin	VE (95 % KI)	Metod för bedömning av VE	Uppföljningsperiod av spädbarn
Storbritannien	Repevax	93 % (81, 97)	omatchad fall-kontroll	2 månader
Förenta staterna	Triaxis*	91,4 % (19,5, 99,1)	kohort-regressionsmodell	2 månader
Storbritannien	Repevax	93 % (89, 95)	screening (vaccinationstäckning)	3 månader

Uppskattningsvis 99 % av kvinnor var vaccinerade med Triaxis

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Utvärdering av farmakokinetiska egenskaper erfordras inte för vacciner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för mänsk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmitten

Fenoxietanol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får Triaxis inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas. Fruset vaccin ska kasseras.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Hållbarhetsdata indikerar att vaccinets komponenter hålls stabila vid temperaturer upp till 25 °C under 72 timmar. Efter denna tidsperiod ska Triaxis antingen användas eller kasseras. Dessa data är endast avsedda för hälsovårdspersonal och situationer då tillfälliga avvikelse i förvaringstemperaturen uppkommer.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Triaxis i 1,5 ml förfyllda sprutor med ett mjukt spetsskydd

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I glas), med kolvprop (brombutylelastomer) och en Luer Lock-koppling, med ett mjukt spetsskydd (gummimaterial)

Förpackning om 1 förfylld spruta eller 10 förfyllda sprutor utan nål(ar).

Förpackning om 1 förfylld spruta eller 10 förfyllda sprutor med 1 eller 2 separat(a) nål(ar) (rostfritt stål). De mjuka spetsskydden på de förfyllda sprutorna innehåller ett derivat av naturgummi (latex).

Triaxis i 1 ml förfyllda sprutor med ett styvt spetsskydd

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I glas), med kolvprop (klorbutylelastomer) och en Luer Lock-koppling, med ett styvt spetsskydd (syntetiskt isopren-brombutyl + polypropen)

Förpackning om 1 förfylld spruta eller 10 förfyllda sprutor utan nål(ar).

Förpackning om 1 förfylld spruta med 1 eller 2 separat(a) nål(ar) (rostfritt stål).

Förpackning om 10 förfyllda sprutor med 1 separat nål (rostfritt stål).

Förpackning om 1 förfylld spruta eller 10 förfyllda sprutor med nålskydd (polykarbonat).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruction och övrig hantering

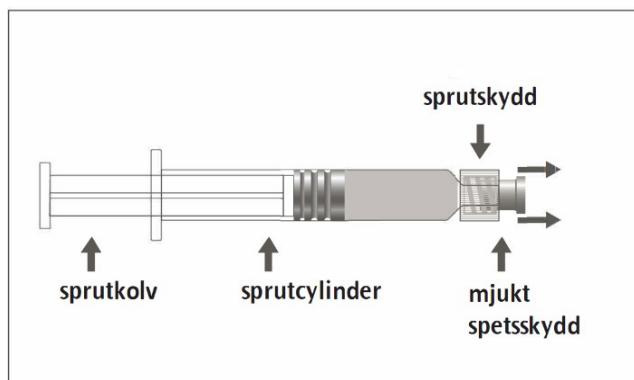
Vaccinets normala utseende är en homogen, grumlig, vit suspension som kan bilda bottensats och klumper eller flagor vid förvaring. Skaka den förfyllda sprutan väl för att fördela suspensionen jämnt innan vaccinet administreras. Om klumper eller flagor förekommer kan sprutan skakas igen tills en homogen suspension erhålls.

Förberedelse för administrering

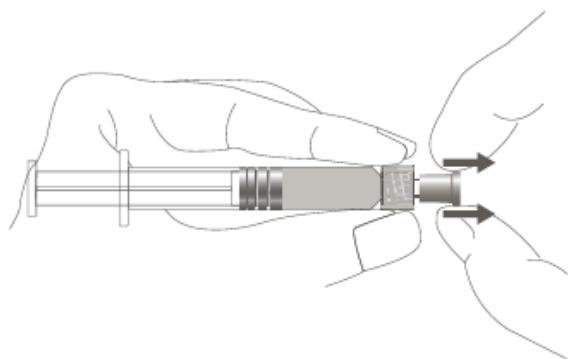
Den förfyllda sprutan kan ha en Luer Lock-koppling med antingen ett mjukt spetsskydd (bild A) eller ett styvt spetsskydd (bild B). Sprutan med injektionsvätska, suspension ska kontrolleras visuellt före administrering. Om främmande partiklar, läckage, för tidig aktivering av kolven eller ett defekt spetsskydd förekommer ska den förfyllda sprutan kasseras. Sprutan är endast avsedd för engångsbruk och får inte återanvändas.

Bruksanvisning för användning av förfylld Luer Lock-spruta:

Bild A: Luer Lock-spruta med mjukt spetsskydd



Steg 1: Håll i sprutskyddet med en hand (undvik att hålla i sprutkullen eller sprutcylindern), dra av spetsskyddet.



Steg 2: Fäst nålen vid sprutan genom att försiktigt vrida nålen medurs på sprutan, tills du känner ett litet motstånd.

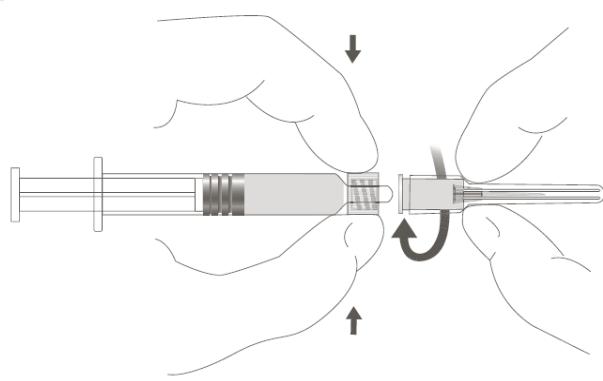
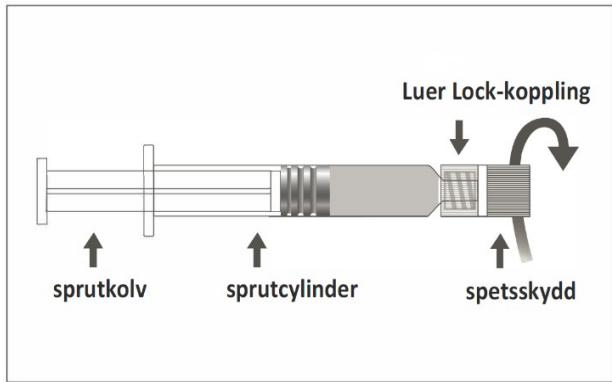


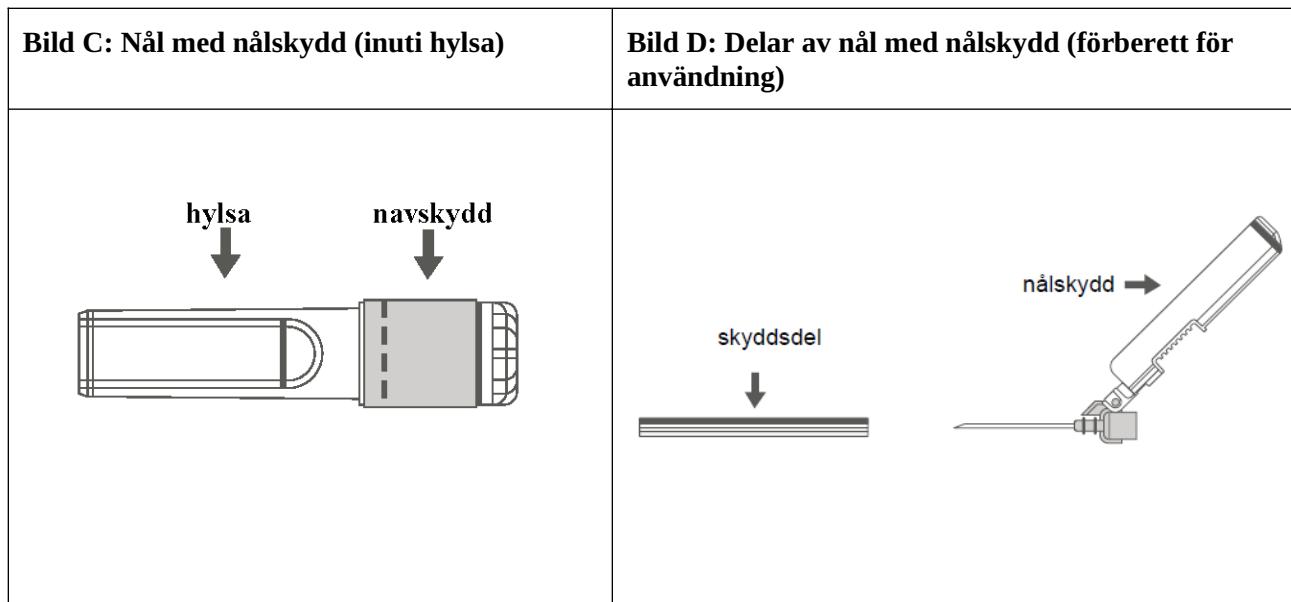
Bild B: Luer Lock-spruta med styvt spetsskydd



<p>Steg 1: Håll i Luer Lock-kopplingen med en hand (undvik att hålla i sprutkolven eller sprutcylindern), ta av spetsskyddet genom att vrida det.</p>	<p>A hand is shown gripping the Luer Lock connection. A curved arrow indicates a counter-clockwise rotation of the needle guard, which is being twisted off the connection.</p>
<p>Steg 2: Fäst nålen vid sprutan genom att försiktigt vrida fast nålen i Luer Lock-kopplingen på sprutan, tills du känner ett litet motstånd.</p>	<p>A hand is shown holding the syringe barrel. A curved arrow indicates a clockwise rotation of the needle into the Luer Lock connection. A downward-pointing arrow indicates the insertion of the needle into the connection.</p>

Bruksanvisning för användning av förfylld Luer Lock-spruta med nålskydd:

Följ Steg 1 och 2 ovan för att bereda Luer Lock-sprutan och nålen för fastsättning.

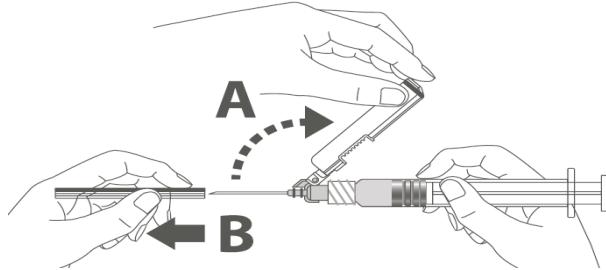


Steg 3: Dra nålskyddets hylsa rakt av. Nålen täcks av nålskyddet och skyddsdelen.

Steg 4:

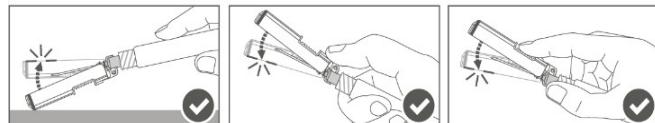
A: Lyft nålskyddet bort från nålen och bakåt mot sprutcylindern till den vinkel som visas i bilden.

B: Dra skyddsdelen rakt av nålen.

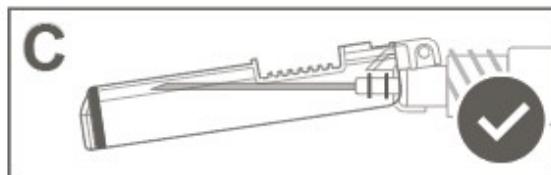


Steg 5: Efter injektionen ska nålskyddet låsas (aktiveras) genom att använda en av de tre (3) **enhandsteknikerna** som visas i bilden: aktivering mot en yta, med tummen eller med fingret.

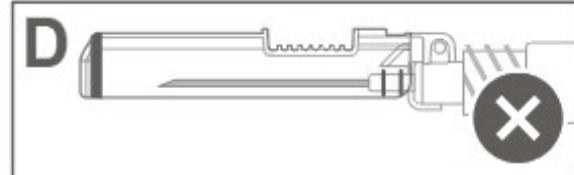
Observera: Aktiveringens har lyckats när du hör och/eller känner ett ”klick”.



Steg 6: Kontrollera visuellt att nålskyddet har aktiverats. Nålskyddet ska vara **helt låst (aktiverat)** såsom visas i bild C.



I bild D visas ett nålskydd som **INTE är helt låst (inte aktiverat)**.



Varning: Försök inte låsa upp (avaktivera) skyddsmekanismen genom att tvinga ut nålen från nålskyddet.

Avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Skyddshållan ska inte sättas tillbaka på kanyler.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32502

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.3.2017

Datum för förnyat godkännande: 04.04.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.01.2025