

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIAXIS POLIO, sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico (componenti acellulari) e antipoliomielitico (inattivato) (adsorbito, contenuto antigenico ridotto).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

Tossoide difterico.....	non meno di 2 UI ¹ (2 Lf)
Tossoide tetanico.....	non meno di 20 UI ¹ (5 Lf)
Antigeni della pertosse	
Tossoide pertossico	2,5 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa.....	5 microgrammi
Pertactina	3 microgrammi
Fimbrie di tipo 2 e 3.....	5 microgrammi
Poliovirus (inattivato) ²	
Virus della poliomielite inattivato di tipo 1 (Mahoney).....	Antigene D: 29unità ³
Virus della poliomielite inattivato di tipo 2 (MEF1).....	Antigene D: 7 unità ³
Virus della poliomielite inattivato di tipo 3(Saukett)	Antigene D: 26unità ³
Adsorbiti su alluminio fosfato.....	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

¹ Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$) dell'attività misurata in accordo al saggio descritto in Farmacopea Europea.

² Coltivato su cellule Vero.

³ Queste quantità di antigene sono rigorosamente le stesse di quelle precedentemente espresse come 40-8-32 unità di antigene D, rispettivamente per il virus di tipo 1, 2 e 3, quando misurate con un altro metodo immunochimico adatto.

TRIAXIS POLIO può contenere tracce di formaldeide, glutaraldeide, streptomicina, neomicina, polimixina B e albumina di siero bovino che vengono utilizzati durante il processo di produzione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

TRIAXIS POLIO si presenta come una sospensione di aspetto bianco, uniforme, torbido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TRIAXIS POLIO (dTpa-IPV) è indicato per:

l'immunizzazione attiva contro il tetano, la difterite, la pertosse e la poliomielite in soggetti di età pari o superiore ai 3 anni quale dose di richiamo in seguito alla vaccinazione primaria.

Protezione passiva contro la pertosse nella prima infanzia dopo l'immunizzazione materna durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.2, 4.6 e 5.1).

TRIAXIS POLIO deve essere usato secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una singola iniezione di una dose (0,5 mL) è raccomandata in tutti i gruppi di età per i quali è indicata la vaccinazione.

Negli adolescenti e negli adulti con uno stato di vaccinazione non noto o incompleto contro la difterite o il tetano, una dose di TRIAXIS POLIO può essere somministrata come parte della serie di vaccinazioni contro la pertosse e la poliomielite e, nella maggior parte dei casi, anche contro il tetano e la difterite. Una dose aggiuntiva di un vaccino contenente difterite e tetano (dT) può essere somministrata un mese dopo, seguita da una terza dose di un vaccino contro la difterite o dT 6 mesi dopo la prima dose per ottimizzare la protezione contro la malattia (vedere paragrafo 5.1). Il numero e la schedula delle dosi devono essere determinati in base alle raccomandazioni locali.

TRIAxis POLIO può essere utilizzato come dose di richiamo per la vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse con un intervallo da 5 a 10 anni (vedere paragrafo 5.1).

TRIAxis POLIO può essere utilizzato per il trattamento di ferite a rischio di tetano con o senza la somministrazione concomitante di immunoglobuline tetaniche, in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

TRIAxis POLIO può essere somministrato a donne in gravidanza durante il secondo o terzo trimestre in modo da fornire protezione passiva nei bambini contro la pertosse (vedere paragrafi 4.1, 4.6 e 5.1).

Modo di somministrazione

TRIAxis POLIO deve essere somministrato mediante una singola iniezione intramuscolare di una dose da 0,5 mL. Il sito consigliato per l'iniezione è il muscolo deltoide.

TRIAxis POLIO non deve essere somministrato nel gluteo; le vie intradermica o sottocutanea non devono essere impiegate (in casi eccezionali, può essere somministrato tramite via sottocutanea, vedere paragrafo 4.4). *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- TRIAXIS POLIO non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota a:
 - vaccini contro la difterite, il tetano, pertosse o poliomielite;
 - uno qualsiasi dei componenti del vaccino (vedere paragrafo 6.1);
 - qualsiasi componente residuo proveniente dalla produzione del vaccino (formaldeide, glutaraldeide, streptomina, neomicina, polimixina B e albumina di siero bovino), che può essere presente in tracce non rilevabili.
- TRIAXIS POLIO non deve essere somministrato a soggetti che hanno manifestato encefalopatia di origine sconosciuta entro 7 giorni dalla somministrazione di una precedente dose di un vaccino contenente la componente antipertosse.
- Come con gli altri vaccini, la somministrazione di TRIAXIS POLIO deve essere rimandata in caso di grave malattia febbrile in fase acuta. La presenza di un'infezione di entità minore (e.s: lieve infezione delle vie respiratorie superiori) non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

TRIAxis POLIO non deve essere utilizzato per l'immunizzazione primaria.

In generale TRIAXIS POLIO deve essere somministrato in accordo con le raccomandazioni ufficiali per quanto riguarda la determinazione dell'intervallo di tempo tra una dose di richiamo di TRIAXIS POLIO e dosi precedenti di richiamo di vaccini contenenti i tossoidi difterici e/o tetanici. Dati clinici negli adulti hanno

dimostrato che non vi era alcuna differenza clinicamente rilevante nei tassi di reazioni avverse associate alla somministrazione di TRIAXIS POLIO già da 4 settimane, rispetto a quanto avvenuto dopo un intervallo di almeno 5 anni da una precedente dose di vaccino contenente tetano e difterite.

Prima dell'immunizzazione

La vaccinazione deve essere preceduta da un'anamnesi medica del soggetto da vaccinare (in particolare informazioni in merito alle precedenti vaccinazioni e possibili eventi avversi). In soggetti che hanno manifestato una reazione seria o grave entro le 48 ore da una precedente somministrazione di un vaccino contenente componenti simili, la decisione di somministrare TRIAXIS POLIO deve essere attentamente valutata.

Come con tutti i vaccini iniettabili, appropriati trattamento e supervisione medica devono essere sempre prontamente disponibili all'uso immediato in caso di rare reazioni anafilattiche successive alla somministrazione del vaccino.

Se la sindrome di Guillain-Barré si è verificata entro 6 settimane dal ricevimento di un precedente vaccino contenente tossoide del tetano, la decisione di somministrare qualsiasi vaccino contenente tossoide tetanico, incluso TRIAXIS POLIO, deve essere basata su un'attenta valutazione dei potenziali benefici e dei possibili rischi.

TRIAxis POLIO non deve essere somministrato a soggetti con patologia neurologica progressiva o instabile, epilessia incontrollata o encefalopatia progressiva fino a che non sia stato stabilito il regime di trattamento e fino a che le condizioni non si siano stabilizzate.

Le percentuali e la gravità degli eventi avversi nei riceventi dell'antigene tossoide tetanico sono influenzate dal numero di dosi precedenti e dal livello di antitossine preesistenti.

L'immunogenicità del vaccino può risultare ridotta in corso di trattamento immunosoppressivo o in caso di immunodeficienza. In questi casi si raccomanda di rimandare la vaccinazione sino alla fine della malattia o del trattamento, se possibile. Tuttavia, la vaccinazione è raccomandata nei soggetti con infezione da HIV o nei soggetti con immunodeficienza cronica, come per esempio l'AIDS, anche se la risposta anticorpale può essere ridotta.

Precauzioni per la somministrazione

Non somministrare per via intravascolare o intradermica.

La somministrazione per via intramuscolare deve essere effettuata con cautela in pazienti che stanno ricevendo una terapia con anticoagulanti o con disturbi nella coagulazione, a causa del rischio di emorragia. In queste situazioni e in base alle raccomandazioni ufficiali, è possibile considerare la somministrazione di TRIAXIS POLIO per via sottocutanea profonda, sebbene ci sia il rischio di aumento di reazioni locali.

La sincope (svenimento) può verificarsi in seguito, o anche prima, la somministrazione di vaccini iniettabili, incluso TRIAXIS POLIO. Devono essere messe in atto procedure per prevenire le lesioni da caduta e gestire le reazioni sincopali.

Altre considerazioni

Come con qualsiasi altro vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere suscitata in tutti i vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Un nodulo persistente al sito di iniezione si può presentare in seguito all'utilizzo di vaccini adsorbiti, in particolare se il vaccino viene somministrato all'interno dello strato superficiale del tessuto sottocutaneo.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eccipienti con effetti noti

TRIAxis POLIO contiene 1,01 milligrammi di alcol (etanolo) in ciascuna dose da 0,5 mL. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non avrà effetti evidenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

TRIAxis POLIO può essere somministrato in concomitanza con una dose di vaccino influenzale inattivato, sulla base dei risultati di uno studio clinico condotto su pazienti di età pari o superiore a 60 anni.

TRIAxis POLIO può essere somministrato in concomitanza con una dose di vaccino per l'epatite B.

TRIAxis POLIO può essere somministrato in concomitanza con una dose di vaccino del Papillomavirus umano ricombinante senza interferenze significative con la risposta anticorpale a nessuno dei componenti di entrambi i vaccini. Tuttavia, è stata osservata una tendenza a GMT anti-HPV inferiori nel gruppo con somministrazione concomitante. Il significato clinico di questa osservazione non è noto. Questo si basa sui risultati di uno studio clinico in cui TRIAXIS POLIO è stato somministrato in concomitanza con la prima dose di Gardasil (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere utilizzati arti separati come sito di iniezione. Non sono stati effettuati studi di interazione con altri vaccini, prodotti biologici o farmaci terapeutici. Tuttavia, in accordo alle linee guida sull'immunizzazione comunemente accettate, poiché TRIAXIS POLIO è un prodotto inattivato, può essere somministrato in concomitanza con altri vaccini o immunoglobuline in siti di iniezione separati.

Nel caso della terapia immunosoppressiva, fare riferimento alla Sezione 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

TRIAxis POLIO può essere utilizzato durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza secondo le raccomandazioni ufficiali (vedere paragrafo 4.2).

Dati di sicurezza da 4 studi randomizzati controllati (310 esiti di gravidanza), 1 studio prospettico osservazionale (546 esiti di gravidanza), 5 studi osservazionali retrospettivi (124.810 esiti di gravidanza), e dalla sorveglianza passiva delle donne che hanno ricevuto TRIAXIS POLIO o TRIAXIS (dTpa; contenente la stessa quantità di antigeni di tetano, difterite e pertosse di TRIAXIS POLIO) durante il secondo o terzo trimestre non hanno mostrato effetti avversi correlati al vaccino sulla gravidanza o sulla salute del feto / neonato. Come con altri vaccini inattivati, non è atteso che la vaccinazione con TRIAXIS POLIO durante qualsiasi trimestre di gravidanza possa arrecare danni al feto.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla gravidanza, allo sviluppo dell'embrione / feto, al parto o allo sviluppo postnatale.

Per informazioni sulle risposte immunitarie alla vaccinazione durante la gravidanza e sulla sua efficacia nel prevenire la pertosse nei neonati e nei bambini nella prima infanzia, vedere paragrafo 5.1.

Allattamento

L'effetto della somministrazione di TRIAXIS POLIO durante l'allattamento non è stato valutato. Tuttavia, poiché TRIAXIS POLIO contiene tossoidi o antigeni inattivati, non deve essere atteso alcun rischio per il

bambino allattato al seno. I benefici rispetto al rischio di somministrazione di TRIAXIS POLIO alle donne che allattano al seno devono essere valutati dagli operatori sanitari.

Fertilità

TRIAxis POLIO non è stato valutato in studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. TRIAXIS POLIO non ha o ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, TRIAXIS POLIO è stato somministrato ad un totale di 1.384 soggetti, tra cui 390 bambini di età compresa tra 3 e 6 anni e 994 adolescenti e adulti. Le reazioni più comunemente riportate in seguito alla vaccinazione includevano reazioni locali al sito di iniezione (dolore, arrossamento e gonfiore). Questi segni e sintomi di solito erano di intensità lieve e si sono verificati entro 48 ore dalla vaccinazione (gli eventi avversi sono stati osservati tra le 24 ore e i 7 giorni successivi alla vaccinazione nei bambini di età compresa tra 3 e 6 anni). Si sono risolti tutti senza sequele.

C'è stata una tendenza a tassi più elevati di reazioni locali e sistemiche negli adolescenti rispetto agli adulti. In entrambi i gruppi di età il dolore al sito di iniezione è stata la reazione avversa più comune.

Le reazioni avverse locali ad insorgenza tardiva (per es. una reazione avversa locale che ha avuto un inizio o un aumento della gravità da 3 a 14 giorni post-immunizzazione), come dolore al sito di iniezione, eritema e gonfiore si sono verificate in meno dell'1,2%. La maggior parte delle reazioni avverse segnalate si è verificata entro le 24 ore successive alla vaccinazione.

In uno studio clinico condotto su 843 maschi e femmine adolescenti sani di età compresa tra 11 e 17 anni, la somministrazione della prima dose di Gardasil in concomitanza con TRIAXIS POLIO ha mostrato che ci sono state più segnalazioni di gonfiore al sito di iniezione e mal di testa a seguito di somministrazione concomitante. Le differenze osservate erano <10% e nella maggior parte dei soggetti, gli eventi avversi sono stati segnalati di intensità da lieve a moderata.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse sospette

Le reazioni avverse sono raggruppate per ordine di frequenza sulla base della seguente convenzione:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	(da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Non comune	(da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raro	(da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Molto raro	(< $1/10.000$), inclusi singoli casi
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate negli studi clinici e comprende anche ulteriori eventi avversi che sono stati segnalati spontaneamente durante l'utilizzo post-commercializzazione di TRIAXIS POLIO in tutto il mondo.

Gli eventi avversi nei bambini sono stati raccolti da studi clinici condotti in soggetti di età compresa tra 3 e 5 anni e tra 5 e 6 anni. Viene presentata la frequenza più alta da entrambi gli studi. Poiché gli eventi avversi post-commercializzazione sono segnalati volontariamente da una popolazione di dimensione non certa, non sempre è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al vaccino. Di conseguenza, a questi eventi avversi è assegnata la frequenza "non nota".

Tabella 1: Eventi avversi osservati nel corso degli studi clinici e durante la sorveglianza post-commercializzazione in tutto il mondo

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Bambini da 3 a 6 anni	Adolescenti e adulti
Disturbi del sistema emolinfopoietico	Non nota	Linfoadenopatia*	
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni anafilattiche, come orticaria, edema facciale e dispnea *	
Patologie del sistema nervoso	Molto comune		Cefalea
	Comune	Cefalea	
	Non nota	Convulsioni, sincope vaso vagale, sindrome di Guillain Barré, paralisi facciale, mielite, neurite brachiale, parestesia transitoria / ipoestesia dell'arto vaccinato, capogiri *	
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	Nausea
	Comune	Vomito, nausea	Diarrea, vomito
	Non nota	Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune		Artralgia /gonfiore articolare, mialgia
	Comune	Artralgia /gonfiore articolare	
	Non nota	Dolore all'arto vaccinato *	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento/astenia, febbre †	Affaticamento/astenia, brividi
		Dolore al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione	
	Comune	Irritabilità, dermatite nel sito di iniezione, lividi nel sito di iniezione, prurito nel sito di iniezione	Febbre †
	Non nota	Malessere [§] , pallore*, gonfiore esteso degli arti ‡, indurimento del sito di iniezione *	

*Eventi avversi post-commercializzazione

† La febbre è stata definita come temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ in gruppi di bambini e definita come temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ nel gruppo di adolescenti e adulti

‡ Vedi sezione c

§ è stato osservato ad una frequenza molto comune negli adolescenti e negli adulti, in studi con TRIAXIS (componente dTPa di TRIAXIS POLIO, contenente le stesse quantità di antigeni di difterite, tetano e pertosse)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Un esteso gonfiore degli arti, che può estendersi dal sito di iniezione oltre una o entrambe le articolazioni ed è frequentemente associato a eritema e talvolta a vesciche, è stato riportato dopo la somministrazione di TRIAXIS POLIO. La maggior parte di queste reazioni è comparsa entro 48 ore dalla vaccinazione e si è risolta spontaneamente in media entro 4 giorni senza sequele.

Il rischio sembra dipendere dal numero di dosi precedenti di vaccino d/DTPa, con un rischio maggiore dopo la 4^a e la 5^a dose.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di TRIAXIS POLIO in 390 bambini di età compresa tra 3 e 6 anni, presentato nella Tabella 1, deriva da due studi clinici:

- in uno studio clinico, 240 bambini hanno ricevuto il ciclo di immunizzazione primaria a 3, 5 e 12 mesi di età con un vaccino DTPa senza alcuna dose aggiuntiva nel secondo anno di vita. Questi bambini hanno ricevuto TRIAXIS POLIO dai 5 ai 6 anni di età.
- 150 bambini che hanno ricevuto il ciclo di immunizzazione primaria a 2, 3 e 4 mesi di età con un vaccino DTPw (senza alcuna dose aggiuntiva nel secondo anno di vita) hanno ricevuto TRIAXIS POLIO dai 3 ai 5 anni di età.

In entrambi gli studi i tassi della maggior parte degli eventi avversi sistemici nei 7-10 giorni successivi alla vaccinazione erano inferiori al 10%. Solo la febbre ($\geq 37,5$ ° C) e l'affaticamento sono stati riportati in più del 10% dei soggetti di età compresa tra 3 e 6 anni. Inoltre, l'irritabilità è stata riportata in più del 10% dei soggetti di età compresa tra 3 e 5 anni. (Vedi Tabella 1).

Un grave gonfiore transitorio del braccio iniettato è stato riportato in <1% dei bambini di età compresa tra 5 e 6 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici e virali combinati. Vaccino contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite
codice ATC: J07CA02

Studi clinici

Le risposte immunitarie di bambini di età compresa fra 3 e 6 anni, adolescenti e adulti un mese dopo la vaccinazione con TRIAXIS POLIO sono riportate nella tabella seguente.

Tabella 1: Risposte immunitarie dopo 4 settimane dopo la vaccinazione con Triaxis Polio

Anticorpi	Criteri	Bambini 3-5 anni ¹ (n = 148)	Bambini 5-6 anni ² (n = 240)	Adulti e adolescenti ³ (n = 994)
Tossoide difterico (SN, UI/mL)	≥0,1	100%	99,4%	92,8%
Tossoide tetanico (ELISA, UI/mL or UE/mL) ⁴	≥0,1	100%	99,5%	100%
Pertosse (ELISA, UE/mL)				
Tossoide pertossico	≥5 ⁵	99,3%	91,2%	99,7%
Emoagglutinina filamentosa		99,3%	99,1%	99,9%
Pertactina		100%	100%	99,6%
Fimbrie di tipo 2 e 3		100%	99,5%	99,8%
IPV (SN, titolo)	≥1:8	100%	100%	99,9%
Tipo 1		100%	100%	100%
Tipo 2		100%	100%	100%
Tipo 3		100%	100%	100%

ELISA: dosaggio immunologico enzimatico; UE: unità ELISA; IPV: vaccino antipolio inattivato; UI: unità internazionali; n: numero di partecipanti che hanno ricevuto TRIAXIS POLIO; SN: sieroneutralizzazione.

¹ Gli studi U01-Td5I-303 e U02-Td5I-402 sono stati condotti nel Regno Unito con bambini vaccinati precedentemente con DTPw e OPV a 2, 3 e 4 mesi di età. Lo studio clinico U01-Td5I-303 ha arruolato bambini di età compresa tra 3,5 e 5 anni. U02-Td5I-402 ha arruolato bambini di età pari a 3-3,5 anni di età.

² Lo studio Sweden 5.5 è stato condotto in Svezia con bambini di età compresa tra 5 e 6 anni precedentemente vaccinati con DTPa e IPV a 3, 5 e 12 mesi di età.

³ Gli studi clinici TD9707 e TD9809 sono stati condotti in Canada. Nello studio TD9707 sono stati arruolati adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni e adulti di età compresa tra 18 e 64 anni. Lo studio TD9809 ha arruolato adolescenti di età compresa tra 11 e 14 anni.

⁴ Le unità di tetano differivano in base al laboratorio di prova. I risultati erano in UI / mL per lo studio Sweden 5.5 e in UE/ mL per gli altri studi.

I livelli di anticorpi ≥ 5 UE / mL sono stati considerati come possibili marcatori sostitutivi per la protezione contro la pertosse (Storsaeter J. et al, Vaccine 1998; 16: 1907-16).

L'uso di TRIAXIS POLIO nei bambini di età compresa tra 3 e 6 anni si basa su studi in cui TRIAXIS POLIO è stato somministrato come quarta dose (primo richiamo) di vaccini contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite. Sono state osservate risposte immunitarie elevate a seguito di una singola dose di TRIAXIS POLIO in bambini vaccinati precedentemente con un vaccino contro la pertosse a cellule intere (DTPw) e OPV (studi nel Regno Unito; età 3-5 anni) o un vaccino contro la pertosse acellulare (DTPa) e IPV (studio svedese; età 5-6 anni) durante l'infanzia.

La sicurezza e l'immunogenicità di TRIAXIS POLIO negli adulti e negli adolescenti si è mostrata comparabile a quella osservata con una singola dose di richiamo di vaccino adsorbito difterico-tetanico (Td) o Td Polio, contenente la stessa quantità di tossoidi tetanico e difterico e polio inattivato tipo1, 2 e 3.

La risposta più bassa al tossoide difterico negli adulti probabilmente rifletteva l'inclusione di alcuni partecipanti con una storia di immunizzazione incerta o incompleta.

Non sono stati stabiliti correlati sierologici della protezione contro la pertosse.

Dal confronto con i dati ottenuti nel corso dello studio clinico di efficacia verso la pertosse Sweden I, condotto tra il 1992 e il 1996, in cui l'immunizzazione primaria con il vaccino pertossico acellulare di Sanofi Pasteur DTPa in formulazione pediatrica confermava un'efficacia di protezione dell'85% contro la pertosse, si è dedotto che TRIAXIS POLIO ha determinato una risposta immunitaria protettiva nei bambini, negli adolescenti e negli adulti.

Persistenza anticorpale

Studi pivotali condotti con TRIAXIS forniscono dati di follow-up sierologico a 3, 5 e 10 anni, in individui precedentemente immunizzati con una singola dose di richiamo di TRIAXIS. La persistenza della sieroprotezione verso la difterite e il tetano e la sieropositività verso la pertosse sono riassunte nella Tabella 3.

Tabella 3: Persistenza dei tassi di sieroprotezione/sieropositività (%) nei bambini, negli adolescenti e negli adulti a 3- 5 e 10 anni dopo una dose di TRIAXIS (componente dTpa di TRIAXIS POLIO) (Popolazione PPI¹)

		Bambini (4-6 anni) ²	Adolescenti (11-17 anni) ³			Adulti (18-64 anni) ³		
Tempo dalla dose di TRIAXIS		5 anni	3 anni	5 anni	10 anni	3 anni	5 anni	10 anni
Partecipanti		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136
Anticorpi		% Sieroprotezione/Sieropositività						
Difterite (SN, UI/mL)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3
Tetano (ELISA, UI/mL)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Pertosse (ELISA, UE/mL)								
PT	Siero-positività ⁴	63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
FHA		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100
PRN		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5

ELISA: dosaggio immunologico enzimatico; UE: unità ELISA; UI: unità internazionali; N: numero di partecipanti con dati disponibili; PPI: immunogenicità per protocollo; SN: sieroneutralizzazione;

¹Partecipanti eleggibili per i quali i dati di immunogenicità erano disponibili per almeno uno degli anticorpi allo specifico intervallo di tempo.

² Lo studio Td508 è stato condotto in Canada con bambini di età compresa tra 4 e 6 anni.

³ Lo studio Td506 è stato condotto negli Stati Uniti con adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni e adulti di età compresa tra 18 e 64 anni.

⁴ Percentuale di partecipanti con anticorpi ≥ 5 UE/mL per PT, ≥ 3 per FHA e PRN e ≥ 17 UE/mL per FIM per il follow-up a 3 anni; ≥ 4 UE/mL per PT, PRN e FIM e ≥ 3 UE/mL per FHA per il follow-up a 5 anni e a 10 anni

Gli studi di follow-up condotti con TRIAXIS POLIO forniscono dati sierologici a 1, 3, 5 e 10 anni in soggetti precedentemente immunizzati con una singola dose di richiamo di TRIAXIS POLIO. La persistenza della sieroprotezione alla difterite e al tetano, la sieropositività alla pertosse e i livelli di anticorpi sieroprotettivi (diluizione ≥ 1: 8) per ciascun poliovirus (tipi 1, 2 e 3) sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4: Persistenza dei tassi di sieroprotezione/sieropositività (%) in bambini, adolescenti e adulti a 1, 3, 5 e 10 anni dopo una dose di TRIAXIS POLIO (popolazione ITT¹)

Tempo dalla dose di TRIAXIS POLIO	Bambini (3,5-5 anni) ²			Adolescenti (11-17 anni) ²				Adulti (18-64 anni) ²				
	1 anno	3 anni	5 anni	1 anno	3 anni	5 anni	10 anni	1 anno	3 anni	5 anni	10 anni	
Partecipanti	N=36-37	N=36	N=38-48	N=64	N=117	N=108	N=97-107	N=32	N=135-136	N=127	N=67-79	
Anticorpi	% sieroprotezione/siero positività											
Difterite (SN, UI/mL)	≥ 0.1	89,2	72,2	75,0	71,9	85,2	77,1	68,5	62,5	55,6	35,2	32,9
	≥ 0.01	100	100	100	100	99,1	96,2	99,1	90,6	91,9	79,2	84,8
Tetano (ELISA, UI/mL)	≥ 0.1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Pertosse (ELISA, UE/mL)	Siero- positività ^{3,4}											
PT		89,2	61,1	55,3	98,4	96,6	99,1	87,6	100	97,1	97,6	91,0
FHA		100	94,4	100	100	99,1	99,1	98,1	100	100	100	100
PRN		97,3	91,7	95,7	100	99,1	100	88,8	100	99,3	98,4	93,7
FIM		100	100	95,7	98,4	98,3	98,1	100	93,8	94,1	93,7	98,7
IPV (SN, titolo)	≥ 1:8											
Tipo 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Tipo 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Tipo 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: test immunologico enzimatico; UE: unità ELISA; IPV: vaccino antipolio inattivato; ITT: intention to treat; UI: unità internazionali; N: numero di partecipanti con dati disponibili; NA: non analizzato; SN: sieroneutralizzazione.

¹ Popolazione ITT: Studio U01-Td5I-303-LT: partecipanti idonei per i quali erano disponibili dati di immunogenicità per almeno un anticorpo al punto temporale specificato e al quinto anno. Studio clinico TD9707-LT: i partecipanti idonei per i quali erano disponibili dati di immunogenicità per almeno un anticorpo nel punto temporale specificato.

² Studio clinico U01-Td5I-303-LT condotto nel Regno Unito con bambini di età compresa tra 3,5 e 5 anni; Studio clinico TD9707-LT condotto in Canada con adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni e adulti di età compresa tra 18 e 64 anni.

³ Per lo studio clinico U01-Td5I-303-LT: la percentuale di partecipanti con anticorpi ≥ 5 UE/ mL per PT, ≥ 3 per FHA e ≥ 4 per PRN e per FIM per il follow-up di 1 anno; ≥ 4 UE/mL per PT, FIM e PRN e ≥ 3 UE/mL per FHA per il follow-up di 3 e 5 anni.

⁴ Per TD9707-LT: la percentuale di partecipanti con anticorpi ≥ 5 UE/mL per PT, ≥ 3 UE/ mL per FHA e PRN e ≥ 17 UE/mL per FIM per tutti i punti temporali eccetto 10 anni; ≥ 4 UE/mL per PT, FIM e PRN e ≥ 3 UE/mL per FHA per 10 anni di follow-up.

Immunogenicità dopo la ripetizione della vaccinazione

L'immunogenicità di TRIAXIS è stata valutata dopo ripetizione della vaccinazione 10 anni dopo la somministrazione di una precedente dose di TRIAXIS o di TRIAXIS POLIO. Un mese dopo la vaccinazione ≥ 98,5 % dei partecipanti allo studio ha raggiunto livelli di anticorpi sieroprotettivi (≥ 0,1 UI/mL) per difterite e tetano, e ≥ 84% ha mostrato una risposta di richiamo agli antigeni della pertosse. (Una risposta di richiamo alla pertosse è stata definita come una concentrazione di anticorpi post-vaccinazione ≥ 4 volte la LLOQ se il livello pre-vaccinazione era < LLOQ; ≥ 4 volte il livello pre-vaccinazione se questo era ≥ LLOQ ma < 4 volte LLOQ (Lower Limit Of Quantification); o ≥ 2 volte il livello pre-vaccinazione se questo era ≥ 4 volte la LLOQ).

Sulla base dei dati derivanti dai follow-up sierologici e dalla ripetizione della vaccinazione, TRIAXIS POLIO può essere impiegato al posto di un vaccino dT o dT-IPV per rafforzare l'immunizzazione contro la pertosse in aggiunta alla difterite, tetano e polio.

Immunogenicità in soggetti naïve

Dopo la somministrazione di una dose di TRIAXIS POLIO a 330 adulti di età ≥ 40 anni che non avevano ricevuto alcun vaccino contenente difterite e tetano negli ultimi 20 anni:

- ≥ 95,8% degli adulti era sieropositivo (≥ 5 UI/ mL) per gli anticorpi verso tutti gli antigeni della pertosse contenuti nel vaccino,

- L'82,4% e il 92,7% erano sieroprotetti contro la difterite rispettivamente a una soglia $\geq 0,1$ e $\geq 0,01$ UI / mL,
- Il 98,5% e il 99,7% erano sieroprotetti contro il tetano rispettivamente a una soglia $\geq 0,1$ e $\geq 0,01$ UI / mL,
- e $\geq 98,8\%$ erano sieroprotetti contro la polio (tipi 1, 2 e 3) ad una diluizione $\geq 1: 8$.

Dopo la somministrazione di due dosi aggiuntive di vaccino contro difterite, tetano e pertosse a 316 soggetti, uno e sei mesi dopo la prima dose, i tassi di sieroprotezione contro la difterite erano 94,6% e 100% ($\geq 0,1$ e $\geq 0,01$ UI / mL, rispettivamente), contro il tetano 100% ($\geq 0,1$ UI / mL) e contro la poliomielite (tipi 1, 2 e 3) 100% (diluizione $\geq 1: 8$) (vedere Tabella 4).

Tabella 5: Stato immuno- sierologico (tassi di sieroprotezione / sierorisposta e GMC / GMT) prima della vaccinazione e dopo ciascuna dose di una schedula di vaccinazione a 3 dosi che includeva TRIAXIS POLIO (dose1) seguito da 2 dosi di REVAXIS, 1 e 6 mesi più tardi (dose 2 e 3) in soggetti vaccinati secondo il protocollo (FAS)

Agencia Italiana del Farmaco

Antigene	Criterio	Pre-vaccinazione	Post-dose 1 TRIAxis POLIO	Post-dose 2 REVAXIS	Post-dose 3 REVAXIS
		N=330	N=330	N=325	N=316
Difterite (SN, UI/mL)	MGC:	0,059	0,813	1,373	1,489
	95% IC	[0,046; 0,077]	[0,624; 1,059]	[1,100; 1,715]	[1,262; 1,757]
	≥0,1	44,5%	82,4%	90,5%	94,6%
	95% IC	[39,1; 50,1]	[77,9; 86,4]	[86,7; 93,4]	[91,5; 96,8]
Tetano (ELISA, UI/mL)	MGC:	0,48	6,82	7,60	5,46
	95% IC	[0,39;0,60]	[5,92;7,87]	[6,77;8,52]	[5,01;5,96]
	≥0,1	81,2%	98,5%	100%	100%
	95% IC	[76,6; 85,3]	[96,5; 99,5]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Polio (SN, 1/dil)	MGC:	0,48	6,82	7,60	5,46
	95% IC	[0,39;0,60]	[5,92;7,87]	[6,77;8,52]	[5,01;5,96]
	≥0,1	81,2%	98,5%	100%	100%
	95% IC	[76,6; 85,3]	[96,5; 99,5]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Tipo 1	MGT	162,6	2869,0	2320,2	1601,9
	95% IC	[133,6; 198,0]	[2432,9; 3383,4]	[2010,9; 2677,0]	[1425,4; 1800,3]
	≥8	93,3%	99,4%	100%	100%
	95% IC	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Tipo 2	MGT	164,5	3829,7	3256,0	2107,2
	95% IC	[137,6;196,8]	[3258,5;4501,1]	[2818,2;3761,7]	[1855,7;2392,8]
	≥8	95,5%	100%	100%	100%
	95% IC	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Tipo 3	MGT	69,0	5011,4	3615,6	2125,8
	95% IC	[56,9; 83,6]	[4177,4; 6012,0]	[3100,5; 4216,4]	[1875,5; 2409,6]
	≥8	89,1%	98,8%	99,7%	100%
	95% IC	[85,2; 92,2]	[96,9; 99,7]	[98,3; 100]	[98,8; 100]
Pertosse (ELISA, UE/mL)					
PT	MGC:	7,7	41,3		
	95% IC	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥5	-	96,3%	-	-
FHA	MGC:	28,5	186,7		
	95% IC	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥5	-	100%	-	-
PRN	MGC:	7,7	328,6		
	95% IC	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥5	-	99,4%	-	-
FIM	MGC:	6,1	149,6		
	95% IC	[5,2; 7,1]	[123,6; 181,0]		
	≥5	-	95,8%	-	-
	95% IC		[93,0; 97,7]		

MGC: media geometrica delle concentrazioni di anticorpi; MGT: media geometrica dei titoli anticorpali; IC: intervallo di confidenza; SN: sieroneutralizzazione; ELISA: test immunoenzimatico collegato a enzimi; dil: diluizione
FAS: set completo di analisi - include tutti i soggetti che hanno ricevuto la dose di vaccino dello studio e per i quali la valutazione di immunogenicità post-vaccinazione era disponibile.

Immunogenicità nelle donne in gravidanza

Le risposte anticorpali alla pertosse nelle donne in gravidanza sono generalmente simili a quelle delle donne non in gravidanza. La vaccinazione durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza è ottimale per il trasferimento di anticorpi al feto in via di sviluppo.

Immunogenicità contro la pertosse nei neonati e nei bambini nella prima infanzia (<3 mesi di età) nati da donne vaccinate durante la gravidanza

I dati di 2 studi randomizzati controllati pubblicati dimostrano concentrazioni di anticorpi contro la pertosse più elevate alla nascita e a 2 mesi di età, (cioè, prima dell'inizio delle loro vaccinazioni primarie) nei bambini nati da donne vaccinate con TRIAXIS durante la gravidanza rispetto ai bambini nati da donne non vaccinate contro la pertosse durante la gravidanza.

Nel primo studio, 33 donne in gravidanza hanno ricevuto TRIAXIS e 15 hanno ricevuto placebo salino a 30-32 settimane di gestazione. Le concentrazioni medie geometriche (GMC) in UE/mL per gli anticorpi anti-pertosse verso gli antigeni PT, FHA, PRN e FIM nei bambini nati da donne vaccinate erano, rispettivamente, 68,8, 234,2, 226,8 e 1867,0 alla nascita e 20,6, 99,1, 75,7 e 510,4 a 2 mesi di età. Nei bambini del gruppo di controllo, le GMC corrispondenti erano 14,0, 25,1, 14,4 e 48,5 alla nascita e 5,3, 6,6, 5,2 e 12,0 a 2 mesi. I rapporti GMC (TRIAxis /gruppo di controllo) erano 4,9, 9,3, 15,8 e 38,5 alla nascita e 3,9, 15,0, 14,6 e 42,5 a 2 mesi.

Nel secondo studio, 134 donne in gravidanza hanno ricevuto TRIAXIS e 138 hanno ricevuto un vaccino di controllo per tetano e difterite a un'età gestazionale media di 34,5 settimane. I GMC (UE/mL) per gli anticorpi anti-pertosse verso gli antigeni PT, FHA, PRN e FIM nei bambini nati da donne vaccinate erano, rispettivamente, 54,2, 184,2, 294,1 e 939,6 alla nascita e 14,1, 51,0, 76,8 e 220,0 a 2 mesi di età. Nei bambini del gruppo di controllo, le GMC corrispondenti erano 9,5, 21,4, 11,2 e 31,5 alla nascita e 3,6, 6,1, 4,4 e 9,0 a 2 mesi. I rapporti GMC (TRIAxis /gruppo di controllo) erano 5,7, 8,6, 26,3 e 29,8 alla nascita e 3,9, 8,4, 17,5 e 24,4 a 2 mesi.

Queste maggiori concentrazioni anticorpali dovrebbero fornire un'immunità passiva contro la pertosse per il bambino durante i primi 2 o 3 mesi di vita, come è stato dimostrato da studi osservazionali di efficacia.

Immunogenicità nei neonati e nei bambini nella prima infanzia (< 23 mesi di età) nati da donne vaccinate durante la gravidanza

Per i neonati e bambini nella prima infanzia nati da donne vaccinate con TRIAXIS o TRIAXIS POLIO durante la gravidanza, l'immunogenicità della vaccinazione infantile di routine è stata valutata in diversi studi pubblicati. I dati sulla risposta di neonati e bambini nella prima infanzia agli antigeni della pertosse e agli altri antigeni contenuti nel vaccino sono stati valutati durante il primo anno di vita.

Gli anticorpi materni derivati dalla vaccinazione con TRIAXIS o TRIAXIS POLIO in gravidanza possono essere associati alla riduzione della risposta immunitaria infantile in seguito all'immunizzazione attiva contro la pertosse. Sulla base degli attuali studi epidemiologici, questa ridotta risposta può non avere rilevanza clinica.

I dati provenienti da diversi studi non hanno mostrato alcuna riduzione della risposta clinicamente rilevante dei neonati e bambini nella prima infanzia nei confronti della difterite, del tetano, dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b, del virus della polio inattivato o degli antigeni pneumococcici, a seguito della vaccinazione in gravidanza con Triaxis o TRIAXIS POLIO.

Efficacia contro la pertosse nei bambini nati da donne vaccinate durante la gravidanza.

L'efficacia del vaccino nei primi 2-3 mesi di vita per i bambini nati da donne vaccinate contro la pertosse durante il terzo trimestre di gravidanza è stata valutata in 3 studi osservazionali. L'efficacia complessiva è > 90%.

Tabella 6: Effectiveness del vaccino contro la pertosse nei bambini piccoli nati da madri vaccinate durante la gravidanza con TRIAXIS POLIO o TRIAXIS in 3 studi retrospettivi.

Posizione	Vaccino	EV (95%IC)	Metodo di stima EV	Periodo di follow-up infantile
UK	TRIAxis POLIO	93% (81,97)	caso-controllo non appaiato	3 mesi

US	TRIAXIS *	91,4% (19,5;99,1)	modello di regressione di coorte	2 mesi
UK	TRIAXIS POLIO	93% (89,95)	screening (case- coverage)	3 mesi

* Circa il 99% delle donne è stato vaccinato con TRIAXIS

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenossietanolo
Etanolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Per l'adiuvante vedere la sezione 2

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, TRIAXIS POLIO non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero tra 2°C e 8°C.
Non congelare. Se congelato, il vaccino deve essere eliminato.
Conservare il vaccino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

I dati di stabilità indicano che i componenti del vaccino sono stabili fino alla temperatura di 25°C per 72 ore. Al termine di questo periodo, Triaxis Polio deve essere utilizzato o eliminato. Questi dati hanno lo scopo di guidare gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

0,5 mL di sospensione in siringa pre-riempita (vetro) con un tappo a stantuffo (elastomero in clorobutile), senza ago presaldato, con un cappuccio (elastomero isoprene-bromobutilico sintetico) - confezione da 1,10 o 20.

0,5 mL di sospensione in siringa pre-riempita (vetro) con un tappo a stantuffo (elastomero in clorobutile), senza ago presaldato, con un cappuccio (elastomero isoprene-bromobutilico sintetico) e 1 o 2 aghi separati - confezione da 1 o 10.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso

I medicinali ad uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione al fine di rilevare la presenza di particelle estranee e/o alterazioni della colorazione. In caso siano osservate tali anomalie, eliminare il medicinale.

Il vaccino si presenta normalmente come una sospensione uniforme, bianca torbida che può sedimentare durante la conservazione. Agitare bene la siringa preriempita prima di somministrare il vaccino al fine di distribuire uniformemente la sospensione.

Per le siringhe senza ago, l'ago deve essere inserito saldamente all'estremità della siringa pre-riempita e ruotato di 90 gradi.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Gli aghi non devono essere reincappucciati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lione (Francia)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048290011 - "sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa in vetro da 0,5 mL senza ago
048290023 - "sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe in vetro da 0,5 mL senza ago
048290035 - "sospensione iniettabile in siringa preriempita" 20 siringhe in vetro da 0,5 mL senza ago
048290047 - "sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa in vetro da 0,5 mL con 1 ago separato
048290062 - "sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe in vetro da 0,5 mL con 1 ago separato
048290050 - "sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa in vetro da 0,5 mL con 2 aghi separati
048290074 - "sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe in vetro da 0,5 mL con 2 aghi separati

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02/2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO