

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Triaxis, sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico (componenti acellulari) (adsorbito, contenuto antigenico ridotto)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

|                                |                                       |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| Tossoide difterico             | non meno di 2 UI* (2 Lf)              |
| Tossoide tetanico              | non meno di 20 UI* (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                         |
| Adsorbiti su alluminio fosfato | 1,5 mg (0,33 mg di Al <sup>3+</sup> ) |

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

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e glutaraldeide 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.

TRIAXIS si presenta come una sospensione di aspetto bianco non limpido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Triaxis (dTpa) è indicato per:

Immunizzazione attiva contro il tetano, la difterite e la pertosse in soggetti di età pari o superiore ai 4 anni quale dose di richiamo in seguito alla vaccinazione primaria.

Protezione passiva contro la pertosse nella prima infanzia a seguito dell'immunizzazione materna durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.2, 4.6 e 5.1).

Triaxis deve essere utilizzato in accordo alle 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.

In adolescenti e adulti con stato vaccinale sconosciuto o incompleto contro difterite o tetano, una dose di Triaxis può essere somministrata come parte di una serie di vaccinazioni contro pertosse e nella maggioranza dei casi anche contro tetano e difterite. Un'ulteriore dose di vaccino contenente difterite e tetano (dT) può essere somministrata un mese dopo, seguita da una 3° dose di vaccino contenente difterite o dT 6 mesi dopo la prima dose, per ottimizzare la protezione contro la malattia (vedere paragrafo 5.1). Il numero e il calendario delle dosi devono essere stabiliti in base alle raccomandazioni locali.

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

Triaxis 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 può essere somministrato a donne in gravidanza durante il secondo o il terzo trimestre per conferire protezione passiva al nascituro contro la pertosse (vedere paragrafo 4.1, 4.6 e 5.1).

#### Modo di somministrazione

Triaxis 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 non deve essere somministrato nel gluteo; le vie intradermica o sottocutanea non devono essere impiegate (in casi eccezionali, Triaxis 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 non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota a:

- vaccini contro la difterite, il tetano o la pertosse;
- uno qualsiasi dei componenti del vaccino (vedere paragrafo 6.1);
- qualsiasi componente residuo proveniente dalla produzione del vaccino (formaldeide e glutaraldeide), che può essere presente in tracce non rilevabili.

Triaxis 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 antipertosse.

Come con gli altri vaccini, la somministrazione di Triaxis deve essere rimandata in caso di grave malattia febbrile in fase acuta. La presenza di un'infezione di entità minore non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Triaxis non deve essere utilizzato per l'immunizzazione primaria.

Triaxis deve essere somministrato generalmente in accordo con le raccomandazioni ufficiali per quanto riguarda la determinazione dell'intervallo di tempo tra una dose di richiamo di Triaxis e dosi precedenti di

richiamo di vaccini contenenti i tossoidi difterici e/o tetanici. Dati clinici hanno dimostrato che non c'è una differenza clinicamente rilevante nel tasso di reazioni avverse associate alla somministrazione di un vaccino di richiamo contenente tossoidi difterici, tetanici e pertossici già a partire dalle 4 settimane dopo una precedente dose di vaccino contenente tossoide tetanico e difterico, rispetto a quanto ottenuto dopo un intervallo di almeno 5 anni.

### 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 deve essere attentamente valutata.

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

Se entro 6 settimane dalla precedente somministrazione di un vaccino contenente il tossoide tetanico, si è osservata la comparsa della sindrome di Guillain-Barré, la decisione di somministrare qualsiasi vaccino contenente il tossoide tetanico, incluso Triaxis, deve essere basata su un'attenta considerazione dei potenziali benefici e dei possibili rischi.

Triaxis non deve essere somministrato a soggetti con patologia neurologica progressiva, 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.

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 del trattamento o della malattia, 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 utilizzata 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, è possibile somministrare Triaxis attraverso la via sottocutanea profonda, sebbene ci sia il rischio di aumento di reazioni locali.

Può manifestarsi sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, inclusa quella con Triaxis. Devono essere predisposte procedure per evitare lesioni da svenimento e per gestire reazioni sincopali.

I cappucci delle siringhe preriempite contengono un derivato di lattice di gomma naturale, che può causare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

### Altre considerazioni

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Triaxis può non proteggere il 100% dei soggetti suscettibili.

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.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sulla base dei risultati degli studi clinici sulla co-somministrazione, Triaxis può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini: vaccino per l'influenza inattivato, vaccino per l'epatite B, vaccino poliomielitico inattivato o orale e vaccino ricombinante contro il papillomavirus umano (vedere paragrafo 4.8), in accordo alle raccomandazioni locali.

In caso di co-somministrazione di vaccini parenterali, devono essere utilizzati per il sito di iniezione arti differenti. Non sono stati condotti studi di interazione con altri vaccini, prodotti biologici o medicazioni terapeutiche. Tuttavia, in accordo con le linee guida sull'immunizzazione comunemente accettate, poiché si tratta di un prodotto inattivato, Triaxis può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini o ad immunoglobuline in siti separati di iniezione.

Nel caso di terapia immunosoppressiva, fare riferimento al paragrafo 4.4.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

Dati di sicurezza derivanti da 4 studi controllati randomizzati (310 esiti da gravidanza), 1 studio prospettico osservazionale (546 esiti da gravidanza), 5 studi retrospettivi osservazionali (124.810 esiti da gravidanza), e dalla sorveglianza passiva di donne che avevano ricevuto Triaxis o Triaxis Polio (Tdap-IPV; contenente le stesse quantità di antigeni di tetano, difterite e pertosse di Triaxis) durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza 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 durante ogni trimestre di gravidanza possa danneggiare il feto.

Studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi, diretti o indiretti, sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale.

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

### Allattamento

Non è noto se i principi attivi contenuti in Triaxis siano escreti nel latte umano, ma nel coniglio sono stati rilevati anticorpi verso gli antigeni del vaccino nella prole in allattamento.

Due studi sullo sviluppo animale condotti nel coniglio non hanno rilevato effetti nocivi degli anticorpi materni indotti dal vaccino sullo sviluppo post-natale della prole.

Non è stato tuttavia studiato l'effetto sui lattanti della somministrazione di Triaxis alle loro madri.

Poiché Triaxis è un vaccino inattivato, è improbabile qualsiasi rischio sul lattante e sul bambino nella prima infanzia. La decisione di somministrare il vaccino ad una donna che sta allattando deve essere presa tenendo in considerazione i rischi e i benefici della vaccinazione.

## Fertilità

Triaxis 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 in merito agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Triaxis 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 è stato somministrato ad un totale di 4.546 soggetti, tra cui 298 bambini (da 4 a 6 anni), 1.313 adolescenti (da 11 a 17 anni) e 2.935 adulti (da 18 a 64 anni). Le reazioni più comunemente riportate in seguito alla vaccinazione includevano reazioni locali al sito di iniezione (dolore, arrossamento e gonfiore), che si presentavano nel 21%-78% dei vaccinati, mal di testa e stanchezza, che si presentavano nel 16%-44% dei vaccinati.

Questi segni e sintomi erano di solito di lieve intensità e si manifestavano entro 48 ore dalla vaccinazione, risolvendosi tutti senza sequele.

Nel corso di uno studio clinico è stata condotta un'analisi di sicurezza su 1.042 adolescenti sani, maschi e femmine, di età compresa tra 10 e 17 anni. I soggetti hanno ricevuto il vaccino quadrivalente contro il papillomavirus umano, tipi 6/11/16/18 (Gardasil) in concomitanza con una dose di Triaxis e una dose di vaccino meningococcico coniugato quadrivalente, sierogruppo A, C, Y e W135. I profili di sicurezza sono risultati simili in entrambi i gruppi di somministrazione concomitante e non concomitante. Nel gruppo di somministrazione concomitante, è stata osservata una maggiore frequenza di gonfiore al sito di iniezione di Gardasil, lividi e dolore al sito di iniezione di Triaxis. Le differenze osservate tra i gruppi di somministrazione concomitante e non concomitante, erano inferiori al 7% e nella maggior parte dei soggetti gli eventi avversi riportati erano di intensità da lieve a moderata.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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   | ( $< 1/10.000$ )   |
| 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 volontariamente durante l'impiego post-marketing di Triaxis in tutto il mondo. Poiché gli eventi avversi post-marketing sono stati 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-marketing in tutto il mondo**

| <b>Classificazione per sistemi ed organi</b>                             | <b>Frequenza</b> | <b>Bambini (da 4 a 6 anni)</b>  | <b>Adolescenti (da 11 a 17 anni)</b>  | <b>Adulti (da 18 a 64 anni)</b>            |
|--|------------------|---|---|--|
| Disturbi del sistema immunitario   | Non nota         | Reazione di ipersensibilità (Anafilattica) (Angioedema, Edema, Eruzione cutanea, Ipotensione)*                                  |   |  |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              | Molto comune     | Anoressia (diminuzione dell'appetito)   |   |  |
| Patologie del sistema nervoso  | Molto comune     | Cefalea   |   |  |
|  | Non nota         | Parestesia*, Ipoestesia*, Sindrome di Guillain-Barré*, Neurite brachiale*, Paralisi facciale*, Convulsioni*, Sincope*, Mielite* |   |  |
| Patologie cardiache  | Non nota         | Miocardite*   |   |  |
| Patologie gastrointestinali  | Molto comune     | Diarrea   | Diarrea, Nausea   | Diarrea                                    |
|  | Comune           | Nausea, Vomito  | Vomito  | Nausea, Vomito                             |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Comune           | Eruzione cutanea  |   |  |
|  | Non nota         | Prurito*, Orticaria*  |   |  |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Molto comune     |   | Dolore generalizzato o Debolezza muscolare, Artralgia o Gonfiore alle articolazioni | Dolore generalizzato o Debolezza muscolare |
|  | Comune           | Dolore generalizzato o Debolezza muscolare, Artralgia o Gonfiore alle articolazioni   |   | Artralgia o Gonfiore alle articolazioni    |
|  | Non nota         | Miosite*  |   |  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune     | Affaticamento/Astenia   | Affaticamento/Astenia, Malessere, Brividi   | Affaticamento/Astenia, Malessere           |
|  |                  | Dolore al sito di iniezione, Eritema al sito di iniezione, Gonfiore al sito di iniezione  |   |  |
|  | Comune           | Piressia, Brividi, Adenopatia ascellare   | Piressia, Adenopatia ascellare  | Piressia, Brividi, Adenopatia ascellare    |
|  | Non nota         | Ecchimosi al sito di iniezione*, Ascesso sterile al sito di iniezione*, Nodulo al sito di iniezione*                            |   |  |

\* Eventi avversi post-marketing

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

In seguito alla somministrazione di Triaxis in adolescenti ed adulti, sono state riportate reazioni estese al sito di iniezione (> 50 mm), che includono esteso gonfiore dell'arto dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le giunture. Queste reazioni di solito si manifestano entro 24-72 ore dalla vaccinazione, possono essere associate ad eritema, calore, indolenzimento o dolore al sito di iniezione e si risolvono spontaneamente entro 3-5 giorni.

## Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di Triaxis, così come riportato nella Tabella 1, include i dati di uno studio clinico condotto su 298 bambini di età compresa tra 4 e 6 anni che avevano precedentemente ricevuto un totale di 4 dosi, tra cui l'immunizzazione primaria, con DTaP-IPV combinato con Hib, a circa 2, 4, 6 e 18 mesi di età. In questo studio clinico, le più comuni reazioni avverse osservate entro 14 giorni dalla vaccinazione sono state dolore al sito di iniezione (nel 39,6% dei soggetti) e stanchezza (nel 31,5% dei soggetti).

## 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: antigene purificato della pertosse, in combinazione con tossoidi.  
Codice ATC: J07AJ52

### Studi clinici

Le risposte immunitarie osservate un mese dopo la vaccinazione con Triaxis in 265 bambini, 527 adolescenti e 743 adulti, sono presentate nella tabella seguente.

**Tabella 2: Risposte immunitarie in bambini, adolescenti ed adulti, un mese dopo la vaccinazione con Triaxis.**

| Anticorpo                      | Criteri                           | Bambini<br>(4 - 6 anni)<br>(N=265) <sup>1</sup><br>% | Adolescenti<br>(11 - 17 anni) <sup>2</sup><br>(N=527)<br>% | Adulti<br>(18 - 64 anni)<br>(N=743) <sup>2</sup><br>% |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|--|---|
| Difterite (SN, UI/mL)          | ≥ 0,1                             | 100  | 99,8   | 94,1  |
| Tetano (ELISA, UI/mL or UE/mL) | ≥ 0,1                             | 100  | 100  | 100   |
| Pertosse (ELISA, UE/mL)        |                                   |  |  |   |
| PT                             | Risposta di richiamo <sup>3</sup> | 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: tossoide difterico [dose pediatrica], tetano e pertosse acellulare; ELISA: saggio immunoenzimatico; UE: unità ELISA; UI: unità internazionali; N: numero di partecipanti con dati disponibili; SN: sieroneutralizzazione.

<sup>1</sup> Lo studio Td508 è stato condotto in Canada con bambini di età compresa tra 4 e 6 anni.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Per i bambini dello studio Td508, che erano stati precedentemente sottoposti a DTaP a 2, 4, 6 e 18 mesi di età, una risposta di richiamo è definita come un aumento di 4 volte della concentrazione di anticorpi anti-pertosse. Per adolescenti e adulti nello studio Td506, una risposta di richiamo è definita come un aumento di 2 volte della concentrazione di anticorpi anti-pertosse nei partecipanti con un'elevata concentrazione pre-vaccinazione e un aumento di 4 volte nei partecipanti con bassa concentrazione pre-vaccinazione.

La sicurezza e l'immunogenicità di Triaxis negli adulti e negli adolescenti si è rivelata comparabile a quella osservata con una singola dose di una formulazione per adulti di vaccino adsorbito difterico-tetanico (Td), contenente la stessa quantità di tossoidi tetanico e difterico.

Non è stato stabilito un correlato sierologico per gli anticorpi anti-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 DTaP in formulazione pediatrica confermava un'efficacia di protezione dell'85% contro la pertosse, si è dedotto che Triaxis determina una risposta immunitaria protettiva.

I livelli anticorpali della pertosse per tutti gli antigeni, ottenuti in seguito alla dose di richiamo di Triaxis negli adolescenti e negli adulti, superavano quelli osservati nello studio sui contatti familiari nidificato all'interno dello studio di efficacia.

**Tabella 3: Rapporto GMC tra gli anticorpi della pertosse ottenuti un mese dopo la somministrazione di una dose di Triaxis in adolescenti e in adulti, e quelli osservati nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia un mese dopo la vaccinazione a 2, 4 e 6 mesi di età con DTaP nello studio di efficacia Sweden I Popolazione PPI<sup>1</sup>)**

|                     | <b>Adolescenti<br/>(11-17 anni)<sup>2</sup></b>                           | <b>Adulti<br/>(18-64 anni)<sup>2</sup></b>                                |
|---------------------|---|---|
|                     | <b>Triaxis/DTaP<sup>3</sup><br/>rapporto GMC<br/>(95% IC)<sup>4</sup></b> | <b>Triaxis/DTaP<sup>3</sup><br/>rapporto GMC<br/>(95% IC)<sup>4</sup></b> |
| <b>Partecipanti</b> | N=524-526   | N=741   |
| <b>Anti-PT</b>      | 3,6<br>(2,8; 4,5)   | 2,1<br>(1,6; 2,7)   |
| <b>Anti-FHA</b>     | 5,4<br>(4,5; 6,5)   | 4,8<br>(3,9; 5,9)   |
| <b>Anti-PRN</b>     | 3,2<br>(2,5; 4,1)   | 3,2<br>(2,3; 4,4)   |
| <b>Anti-FIM</b>     | 5,3<br>(3,9; 7,1)   | 2,5<br>(1,8; 3,5)   |

DTaP: tossoide difterico [dose pediatrica], tetano e pertosse acellulare; GMC: concentrazione media geometrica; N: numero di partecipanti con dati disponibili; PPI: immunogenicità per protocollo

<sup>1</sup> Partecipanti ammissibili per i quali erano disponibili dati sull'immunogenicità.

<sup>2</sup> 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. Le GMC anticorpali, misurate in unità ELISA, sono state calcolate separatamente per lattanti e bambini nella prima infanzia, adolescenti e adulti.

<sup>3</sup> N = 80, numero di neonati che hanno ricevuto DTaP a 2, 4 e 6 mesi di età con dati disponibili post-dose 3 (sieri dello Sweden I Efficacy Trial testati contemporaneamente ai campioni dello studio Td506).

<sup>4</sup> GMC dopo Triaxis erano non inferiori ai GMC dopo DTaP (limite inferiore del 95% IC sul rapporto di GMC per Triaxis diviso per DTaP > 0,67).

## Persistenza anticorpale

Sono stati condotti studi di follow-up sierologico a 3, 5 e 10 anni in soggetti precedentemente vaccinati con una singola dose di richiamo di Triaxis. La Tabella 4 mostra i dati di persistenza della sieroprotezione verso difterite e tetano e di sieropositività alla pertosse.

**Tabella 2: Persistenza dei tassi di Sieroprotezione/Sieropositività (%) in bambini, adolescenti e adulti a 3, 5 e 10 anni dopo una dose di Triaxis (PPI Population<sup>1</sup>)**

|                             |                               | Bambini<br>(4-6 anni) <sup>2</sup> | Adolescenti<br>(11-17 anni) <sup>3</sup> |           |         |        | Adulti<br>(18-64 anni) <sup>3</sup> |           |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--|-----------|---------|--------|-------------------------------------|-----------|
| 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 |
| Anticorpo                   |                               | % sieroprotezione/sieropositività  |  |           |         |        |                                     |           |
| Difterite<br>(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      |
| Tetano<br>(ELISA, IU/mL)    | ≥ 0.1                         | 97,3                               | 100                                      | 100       | 100     | 99,0   | 97,1                                | 100       |
| Pertosse<br>(ELISA, UE/mL)  | Siero-positività <sup>4</sup> |                                    |  |           |         |        |                                     |           |
| PT                          |                               | 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: saggio immunoenzimatico; UE: unità ELISA; UI: unità internazionali; N: numero di partecipanti con dati disponibili; PPI: immunogenicità per protocollo; SN: sieroneutralizzazione;

<sup>1</sup> Partecipanti idonei per i quali erano disponibili dati sull'immunogenicità per almeno un anticorpo allo specifico punto temporale.

<sup>2</sup> Lo studio Td508 è stato condotto in Canada con bambini di 4-6 anni.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Percentuale di partecipanti con anticorpi ≥ 5 UE/mL per PT, ≥ 3 UE/mL 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 e 10 anni.

## Immunogenicità in persone non precedentemente vaccinate o con stato vaccinale sconosciuto

Dopo la somministrazione di una dose di Triaxis Polio (Tdap-IPV; contenenti la stessa quantità di antigeni del tetano, difterite e pertosse come Triaxis) a 330 adulti ≥ 40 anni di età che non hanno ricevuto alcuna vaccinazione contro difterite e tetano negli ultimi 20 anni:

- ≥95,8% degli adulti erano sieropositivi (> 5 UE/mL) per gli anticorpi contro tutti gli antigeni della pertosse contenuti nel vaccino.
- 82,4% e 92,7% sono risultati sieroprotetti contro la difterite a una soglia ≥0,1 e ≥0,01 UI/mL, rispettivamente,
- 98,5% e 99,7% sono risultati sieroprotetti contro il tetano a una soglia ≥0,1 e ≥0,01 UI/mL, rispettivamente,

- $\geq 98,8\%$  è risultato sieroprotetto contro la poliomielite (tipo 1, 2 e 3) a una diluizione soglia  $\geq 1:8$ .

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

#### *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  $\geq 98,5\%$  dei partecipanti allo studio ha raggiunto livelli di anticorpi sieroprotettivi ( $\geq 0,1$  IU/ml) per difterite e tetano, e  $\geq 84\%$  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  $\geq 4$  volte la LLOQ se il livello di pre-vaccinazione era  $< \text{LLOQ}$ ;  $\geq 4$  volte il livello di pre-vaccinazione se questo era  $\geq \text{LLOQ}$  ma  $< 4$  volte LLOQ; o  $\geq 2$  volte il livello di pre-vaccinazione se questo era  $\geq 4$  volte la LLOQ).

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

#### *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 lattanti (<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 lattanti figli di donne vaccinate con Triaxis durante la gravidanza rispetto ai lattanti figli di 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 lattanti figli di 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 lattanti 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 lattanti figli di 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 lattanti 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 lattanti e bambini nella prima infanzia e nei bambini piccoli nati da donne vaccinate durante la gravidanza*

Per i lattanti e bambini nella prima infanzia figli di 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 lattanti 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 a concentrazioni anticorpali minori nella risposta immunitaria infantile in seguito all'immunizzazione attiva contro la pertosse. Sulla base degli attuali studi epidemiologici, questa ridotta concentrazione anticorpale può non avere rilevanza clinica.

I dati provenienti da diversi studi non hanno mostrato alcuna riduzione clinicamente rilevante della risposta dei lattanti e bambini nella prima infanzia o dei bambini piccoli nei confronti della difterite, del tetano, dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b, del virus della poliomielite 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 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 5: Effectiveness del vaccino (VE) contro la pertosse nei nati da madri vaccinate durante la gravidanza con Triaxis o Triaxis Polio in 3 studi retrospettivi.**

| Paese | Vaccino       | VE (95% CI)         | Metodo di stima VE               | Follow up nei neonati |
|-------|---------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------|
| UK    | TRIAXIS POLIO | 93% (81 - 97)       | caso-controllo non appaiati      | 2 mesi                |
| US    | TRIAXIS*      | 91.4% (19,5 – 99,1) | modello di regressione di coorte | 2 mesi                |
| UK    | TRIAXIS POLIO | 93% (89 - 95)       | screening (caso-copertura)       | 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 e tossicità in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Fenossietanolo

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Triaxis 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 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

0,5 ml di sospensione in siringa pre-riempita (vetro) con un tappo a stantuffo (elastomero in bromobutile), senza ago, con un cappuccio (composto di gomma) - confezione da 1 o 10.

0,5 ml di sospensione in siringa pre-riempita (vetro) con tappo a stantuffo (elastomero bromobutile), con cappuccio (composto di gomma) e 1 o 2 aghi separati - confezione da 1 o 10.

I cappucci delle siringhe preriempite contengono un derivato di lattice di gomma naturale.

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 eventuale materiale estraneo particellare e/o modifiche nella colorazione.

In caso siano osservate tali anomalie, eliminare il medicinale.

Il vaccino si presenta normalmente come una sospensione uniforme, bianca non limpida che può sedimentare durante la conservazione. Agitare bene il flaconcino 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 Europe  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lione (Francia)

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

- 039760044 - “Sospensione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa monodose da 0,5 ml in vetro senza ago
- 039760057 - “Sospensione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe monodose da 0,5ml in vetro senza ago
- 039760069 - “Sospensione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa monodose da 0.5ml in vetro con ago separato
- 039760071 - “Sospensione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa monodose da 0,5ml in vetro con 2 aghi separati
- 039760083 - “Sospensione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe monodose da 0,5ml in vetro con 10 aghi separati
- 039760095 - “Sospensione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe monodose da 0,5ml in vetro con 20 aghi separati

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 26/08/2016

Rinnovo dell'autorizzazione: 04/04/2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco