

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triaxis injektioneste suspensio

Kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, (soluton) hinkuyskäkikomponenttirokote (adsorboitu, alempi antigeenipitoisuus)

### 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml) sisältää:

Difteriatoksoidi	Vähintään 2 IU* (2 Lf)
Tetanustoksoidi	Vähintään 20 IU* (5 Lf)
Pertussisantigeneja	
Pertussistoksoidi	2,5 mikrogrammaa
Filamenttinen hemagglutiniini	5 mikrogrammaa
Pertaktiini	3 mikrogrammaa
Tyypin 2 ja 3 fimbriat	5 mikrogrammaa
Adsorboitu alumiinifosfaattiin	1,5 mg (0,33 mg alumiinia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

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

### 3 LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

Triaxis on samean valkoinen suspensio.

### 4 KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Triaxis on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kurkkumätää (difteria), jäykkäkouristusta (tetanus), ja hinkuyskää (pertussis) vastaan 4 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille tehosteeksi perusrökotesarjan jälkeen.

Triaxis-rokotetta pitää käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

Triaxis on rokote, joka sisältää pienen annoksen difteria-, tetanus- ja pertussisantigeneja ja on tarkoitettu tehosterokotukseksi. Rokotetta annettaessa kaikkia sen antigeneja koskevat, virallisten suositusten mukaiset käyttöaiheet ja annosteluvälit on otettava huomioon.

Niille, joilla aiempi difterian ja tetanuksen perusrkokotesarja on vaillinainen tai puuttuu kokonaan, ei pidä antaa Triaxis-valmistetta.

Triaxis-rokotteen käyttöön ei ole estettä niillä, joilta aiempi hinkuyskärökotus puuttuu joko kokonaan tai osittain. Tehostevaste saavutetaan kuitenkin vain niillä, jotka ovat saaneet aiemmin rokotuksen tai luonnollisen infektion.

Tällä hetkellä ei ole tutkimustietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suositus tehosterokotteiden optimaalisesta annosteluvälistä Triaxis-rokotteella.

### Antotapa

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

Älä anna Triaxis-rokotetta verisuoneen. Neulan sisään viennin jälkeen vedä mäntää takaisinpäin varmistaaksesi, ettei neula ole läpäissyt verisuonta

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

## 4.3 Vasta-aiheet

- Triaxis-rokotetta ei pidä antaa henkilöille, joilla on tunnettu yliherkkyys
  - difteria-, tetanus tai pertussis-rokotteille
  - jollekin rokotteen ainesosista (katso 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 henkilöille, jotka ovat saaneet tuntemattomasta syystä johtuvan enkefalopatian 7 päivän kuluessa aiemmasta pertussiskomponentteja sisältävästä rokotteesta.
- Muiden rokotteen tavoin Triaxis-rokotusta 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 perusrkokotukseen.

Triaxis-rokotteen tehosteannoksen ja edeltävien difteriaa ja/tai tetanusta sisältävien rokotteen 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 rokotteen antoon jälkeen.

## **Ennen rokotusta**

Ennen rokotteen antamista rokotettavan henkilön lääketieteellinen historia on selvitettävä (erityisesti aiemmat rokotukset ja mahdolliset haittatapahtumat). 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 tai brakiaalista neuriittia on esiintynyt aiemman tetanustoksoidia sisältävän rokotuksen jälkeen, seuraavan tätä toksoidia sisältävän rokotteen antoa on harkittava huolella ja mahdollisia hyötyjä ja riskejä arvioiden.

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

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

## **Rokotuksen antoon liittyvät varotoimet**

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

## **Muut varoitukset**

Kaikkein muiden rokotteiden tavoin Triaxis-valmiste ei ehkä suojaa täysin kaikkia yksilöitä.

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kliinisten tutkimustulosten perusteella, Triaxis voidaan antaa samanaikaisesti influenssa-, hepatiitti B- ja inaktivoitujen oraalisien poliorokotteiden kanssa 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 hyväksytyjen rokotusohjeiden mukaisesti Triaxis voidaan kuitenkin antaa samanaikaisesti toisten rokotteiden tai immuunoglobuliinien kanssa eri pistoskohtiin, koska se on inaktivoitu valmiste.

Jos potilas saa immunosuppressiohoitoa, katso Kohtaa 4.4.

## **4.6 Raskas ja imetys**

Tiedot rajallisesta määrästä raskauksia eivät viittaa Triaxis-rokotteen haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista

tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Triaxis-rokotetta voidaan antaa raskaana oleville naisille vain, jos sille on selkeää tarvetta ja vain hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

Ei tiedetä, erittyvätkö Triaxis-valmisteen vaikuttavat aineet äidinmaitoon, mutta rokotuksen vasta-aineiden on havaittu siirtyvän kaniinien imeväisikäisiin jälkeläisiin. Kaniineilla tehdyissä eläinkehityskokeissa ei osoitettu emon rokottamisesta johtuvien vasta-aineiden vaikuttavan haitallisesti jälkeläisten postnataaliseen kehitykseen.

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### **Kliiniset tutkimukset**

Kliinisissä tutkimuksissa Triaxis-rokotetta annettiin yhteensä 3234 lapselle, nuorelle ja aikuiselle. Yleisimmin ilmoitettuja rokotuksen jälkeisiä reaktioita olivat pistokohdan paikalliset reaktiot (kipu, punotus ja turvotus), joita ilmeni 21 – 78 prosentilla rokotuksen saaneista. Löydökset ja oireet olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä ja ilmenivät 48 tunnin kuluessa rokotuksesta. Kaikki reaktiot hävisivät ilman jälkiseurauksia.

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheytensä 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	( $< 1/10\,000$ )

**Taulukko 1: Triaxis-rokotteen annon jälkeen havaitut haittavaikutukset lapsilla , nuorilla ja aikuisilla**

<b>Haittatapahtuma</b>	<b>Lapset (4-6 vuotta) (298 henkeä)</b>	<b>Nuoret (11–17 vuotta) (1184 henkeä)</b>	<b>Aikuiset (18-64 vuotta) (1752 henkeä)</b>
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>			
Anoreksia (ruokahaluttomuus)	hyvin yleinen	ei ilmoitettu	
<i>Hermosto</i>			
Päänsärky	hyvin yleinen		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
Ripuli	hyvin yleinen		
Pahoinvointi	yleinen	hyvin yleinen	yleinen
Oksentelu	yleinen		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>			
Ihottuma	yleinen		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
Yleistynyt kipu tai lihasheikkous	yleinen	hyvin yleinen	
Artralgia tai nivelten turvotus	yleinen	hyvin yleinen	yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
<i>Yleisoireet</i>			
Väsymys	hyvin yleinen		
Kuume	yleinen		
Vilunväristykset	yleinen	hyvin yleinen	yleinen
Aksillaarinen adenopatia	yleinen		
<i>Antopaikassa todettavat haitat</i>			
Pistoskohdan kipu	hyvin yleinen		
Eryteema	hyvin yleinen		
Turvotus	hyvin yleinen		

Eräässä toisessa kliinisessä Triaxis-tutkimuksessa nuorilla ja aikuisilla asteniaa raportoitiin hyvin yleisesti.

## **Kokemukset myyntiin tulon jälkeen**

Seuraavia haittatapahtumia on ilmoitettu spontaanisti Triaxis-rokotteen myyntiin tulon jälkeen maailmanlaajuisesti. Koska näistä tapahtumista on ilmoitettu vapaaehtoisesti, eikä populaation määrää tiedetä tarkasti, ei ole aina mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintymistiheyttä tai selvittää syy-yhteyttä rokotteelle altistumiselle. Päätökset näiden sisällyttämisestä tuoteinformaatioon perustuivat yhteen tai useampaan seuraavaan tekijään: 1) tapahtuman vakavuus, 2) ilmoitusten esiintymistiheys tai 3) syy-yhteyden merkittävyys Triaxis-rokotteeseen

### ***Immuunijärjestelmä***

Yliherkkyysoireet (anafylaktinen reaktio) (angioödeema, ödeema, ihottuma, hypotensio)

### ***Hermosto***

Parestesia, hypoestesia, Guillain-Barrén oireyhtymä, brakiaali neuriitti, kasvohalvaus, kouristus, synkopee, myeliitti

### ***Sydän***

Myokardiitti

### ***Iho ja ihonalainen kudokset***

Kutina, nokkosihottuma

### ***Luusto, lihakset ja sidekudos***

Myosiitti

### ***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 rokotuksen annosta ja niihin saattaa liittyä punoitusta, kuumotusta, pistoskohdan arkuutta tai kipua ja ne häviävät itsestään 3-5 päivän kuluessa.

Pistoskohdan mustelma, pistoskohdan steriili abskessi

## **Mahdolliset haittavaikutukset**

Muita haittavaikutuksia, joita ei ole esitelty yllä, mutta joita on ilmoitettu muiden samankaltaisten rokotteiden yhteydessä ja joita voidaan pitää myös Triaxis-rokotteen mahdollisina haittavaikutuksina:

Muutamia keskushermoston demyelinaatio sairauksien, perifeeristen mononeuropatioiden ja kraniaalisten mononeuropatioiden tapauksia on ilmoitettu tetanus- ja/tai difteriatoksoideja sisältävien rokotteiden jälkeen.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen 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**

Antigeeni	Immuuni- vaste	Lapset	Nuoret	Aikuiset
		(4-6 vuotta) 265 henkilöä	(11-17 vuotta) 527 henkilö	(18-64 vuotta) 743 henkilö
		%	%	%
Difteriatoksoidi	≥0,1 IU/ml	100,0	99,8	94,1
Tetanustoksoidi	≥0,1 IU/ml	100,0	100,0	100,0
Pertussis				
Pertussistoksoidi	Tehostevaste	91,9	92,0	84,4
Filamenttinen hemagglutiniini	*	88,1	85,6	82,7
Pertaktiini		94,6	94,5	93,8
Tyypin 2 ja 3 fimbriat		94,3	94,9	85,9

\*

4-6 -vuotiailla lapsilla, jotka olivat saaneet aikaisemmin DTaP-rokotuksen (difteriatoksoidia [pediatrisen annoksen], tetanusta ja solutonta pertussista) 2,4, 6 ja 18 kk iässä, tehostevaste määritellään 4-kertaiseksi nousuksi antipertussisvasta-aineiden pitoisuudessa.

Nuorilla ja aikuisilla tehostevaste määritellään kaksinkertaiseksi nousuksi tutkimushenkilöillä, joilla rokotusta edeltävä pitoisuus oli korkea ja nelinkertaiseksi tutkimushenkilöillä, joilla rokotusta edeltävät antipertussisvasta-ainepitoisuus oli alhainen.

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

Serologista korrelaattia hinkuuskältä suojautumiseen ei ole selvitetty. Verrattaessa tietoja Ruotsissa vuosina 1992-1996 tehdyistä hinkuuskän tehokkuustutkimuksista (Sweden I pertussis efficacy trial), jossa perusrrokotuksena käytetyllä Sanofi Pasteur Ltd:n soluton pertussis DTaP -pikkulasten valmisteella suojaustehoksi hinkuuskää vastaan vahvistui 85 %, tämän perusteella Triaxis-rokotteen oletetaan antaneen suojaavan immuunivasteen. Pertussis- vasta-ainetasot kaikille antigeeneille 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 mitattuu hinkuuskän vasta-aine-GMC-suhde\*\* verrattuna vasta-aine-GMC-suhteeseen kuukausi ruokotuksen jälkeen Sweden I DTaP-tehokkuustutkimuksen aikana 2, 4 ja 6 kk ikäisillä pikkulapsilla. PP**

	Nuoret	Aikuiset
	Triaxis <sup>®*</sup> /DTaP <sup>†</sup> GMC-suhde (95% CIs)	Triaxis <sup>®‡</sup> /DTaP <sup>‡</sup> GMC-suhde (95% CIs)
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)§

\* N = 524 - 526, nuorten lukumäärä tutkimussuunnitelma-kohtaista väestöä kohti, josta on saatavilla tietoa Triaxis-rokotteesta

† N = 80, lasten lukumäärä, jotka saivat DTaP-rokotuksen 2, 4 ja 6 kuukauden ikäisinä ja joista on saatavilla tietoja 3.annoksen jälkeen  
(seeruminäytteet Sweden I Efficacy Trial –tutkimuksesta, jotka on tutkittu samanaikaisesti kliinisen tutkimuksen Td506 kanssa).

‡ N = 741, aikuisten lukumäärä tutkimussuunnitelma-kohtaisessa väestössä, josta on saatavilla tietoja Triaxis-rokotteesta.

§ Triaxis-rokotteen jälkeen GMC:t eivät olleet alhaisempia kuin DTaP-rokotuksen jälkeen (Triaxis-rokotteen GMC-suhteen 95 % luottamusvälin alaraja jaettuna DTaP:llä > 0,67).

\*\* ELISA-yksiköin ilmaistut vasta-aine-GMC:t laskettiin erikseen lasten, nuorten ja aikuisten osalta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Rokotteilta ei vaadita farmakokineettisiä tutkimuksia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

# 6 FARMASEUTTISET TIEDOT

## 6.1 Apuaineet

Fenoksietanoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, Triaxis-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta..

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

**Ei saa jäättyä.** Hävitä jäätynyt rokote.

Pidä pullo ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle.

## 6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml suspensiota, injektioneste injektio-pullossa (tyypin I lasi), jossa elastomeeritulppa ja alumiinisineti ja muovinen repäisykorkki.

Pakkauskoot: 1, 10 tai 20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### **Käyttöohjeet**

Parenteraaliset biologiset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos edellä mainittuja esiintyy, valmistetta ei saa antaa.

Rokote on ulkonäöltään normaalisti yhtenäinen, samea valkoinen suspensio, joka saattaa sedimentoitua säilytyksen aikana. Ravista injektiopulloa hyvin, jotta suspensio jakautuisi tasaisesti ennen rokotteen antamista.

Annosta otettaessa tulpallisesta injektiopullosta, älä poista tulppaa tai sitä paikallaan pitävää metallisinettiä.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Neuloja ei saa peittää uudestaan korkilla.

## **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Pasteur MSD  
Avenue Jules Bordet, 13  
B-1140 Bryssel  
Belgia

## **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

27848

## **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.5.2010

## **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.5.201DDDDDDDD0