

# TRIAxis®

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIAxis, sospensione iniettabile.

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

Tossoido difterico	non meno di 2 UI* (2 Lf)
Tossoido tetanico	non meno di 20 UI* (5 Lf)
Antigeni della pertosse	
Tossoido 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 alluminio)

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Triaxis è indicato per l'immunizzazione attiva contro il tetano, la difterite e la pertosse in soggetti di età pari o superiore ai 4 anni di età quale dose di richiamo in seguito alla vaccinazione primaria.

L'uso di Triaxis deve essere determinato in accordo con 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.

Triaxis è un vaccino contenente una bassa dose di antigeni difterico, tetanico e pertossico, ed è indicato per le vaccinazioni di richiamo. Il vaccino deve essere somministrato in accordo con le raccomandazioni ufficiali per quanto riguarda le indicazioni e gli intervalli di dose per tutti gli antigeni contenuti nel vaccino.

Soggetti che hanno ricevuto in modo incompleto, o non hanno ricevuto affatto, una vaccinazione primaria con tossoidi difterici e tetanici non devono essere vaccinati con Triaxis.

Triaxis può essere somministrato a soggetti che hanno ricevuto in modo incompleto, o non hanno ricevuto affatto, una precedente vaccinazione anti-pertosse. Una risposta di richiamo sarà ottenuta tuttavia soltanto in soggetti che sono stati precedentemente vaccinati o che hanno contratto un'infezione naturale.

Non sono disponibili dati sulla base dei quali impostare una raccomandazione per l'intervallo ottimale di somministrazione delle dosi di richiamo successive con Triaxis.

##### 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 per via intravascolare. Dopo aver inserito l'ago, aspirare per assicurarsi che l'ago non sia penetrato in un vaso sanguigno.

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).

#### 4.3 Controindicazioni

- Triaxis non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota a:
  - vaccini della difterite, del tetano o della pertosse;
  - ad uno qualsiasi dei componenti del vaccino (vedere paragrafo 6.1);
  - a 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 vaccinazione con 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 con la somministrazione di un vaccino di richiamo contenente tossoidi difterici, tetanici e pertossici già a partire dalle 4 settimane da una precedente dose di vaccino contenente tossoido tetanico e difterico in confronto a quanto ottenuto dopo almeno 5 anni.

##### Prima della somministrazione

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, deve essere attentamente valutata la decisione di somministrare Triaxis.

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 in seguito ad una precedente somministrazione del vaccino contenente il tossoido tetanico si è osservata la comparsa della sindrome di Guillain-Barré o di neuriti brachiali, la decisione di somministrare qualsiasi vaccino contenente tossoido tetanico 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 sostenuta 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

La somministrazione per via intramuscolare deve essere utilizzata con cautela in pazienti in 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.

#### Altre considerazioni

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Triaxis potrebbe 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.

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

Sulla base dei risultati degli studi clinici condotti per la co-somministrazione, Triaxis può essere somministrato contemporaneamente al vaccino per l'influenza, al vaccino per l'epatite B ed al vaccino poliomielitico inattivato o orale, sulla base delle raccomandazioni locali. In caso di co-somministrazione di vaccini parenterali, devono essere utilizzati per il sito di iniezione arti differenti. Non sono stati effettuati studi di interazione con altri vaccini, prodotti biologici o medicazioni terapeutiche. In accordo comunque con le linee guida sull'immunizzazione comunemente accettate, poiché è 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

I dati relativi all'esposizione durante la gravidanza ottenuti su un numero limitato di soggetti, non indicano effetti avversi di Triaxis sulla gravidanza o sullo stato di salute del feto/neonato. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti aggiuntivi. 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.

Triaxis deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza solo in caso di effettiva necessità, sulla base di una valutazione del rapporto rischio/beneficio. 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.

Uno studio dello sviluppo animale condotto nel coniglio non ha 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.

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.

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

Non sono stati eseguiti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Studi clinici

Negli studi clinici, Triaxis è stato somministrato ad un totale di 3234 soggetti tra bambini, adolescenti e adulti. Le reazioni più comunemente riportate in seguito alla vaccinazione, che si presentavano nel 21%-78% dei vaccinati, includevano reazioni locali al sito di iniezione (dolore, arrossamento e gonfiore).

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

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

Molto comuni	( $\geq 1/10$ )
Comuni	(da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comuni	(da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )
Rari	(da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ )
Molto rari	(< 1/10.000)

**Tabella 1: Reazioni avverse osservate in seguito alla somministrazione di Triaxis nei bambini, negli adolescenti e negli adulti.**

Evento avverso	Bambini (da 4 a 6 anni) 298 soggetti	Adolescenti (da 11 a 17 anni) 1184 soggetti	Adulti (da 18 a 64 anni) 1752 soggetti
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
anoressia (diminuzione dell'appetito)	molto comune	non riportato	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
cefalea	molto comune		
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
diarrea	molto comune		
nausea	comune	molto comune	comune
vomito	comune		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
eruzione cutanea	comune		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
dolore generalizzato o debolezza muscolare	comune	molto comune	
artralgia o gonfiore alle articolazioni	comune	molto comune	comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
<i>Patologie sistemiche</i>			
affaticamento	molto comune		
piressia	comune		
brividi	comune	molto comune	comune
adenopatia ascellare	comune		
<i>Condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
dolore al sito di iniezione	molto comune		
eritema	molto comune		
gonfiore	molto comune		

In un altro studio clinico con Triaxis condotto in adolescenti e adulti, è stata segnalata astenia come effetto indesiderato molto comune.

#### Esperienza post-marketing

I seguenti ulteriori eventi avversi sono stati spontaneamente segnalati durante l'impiego commerciale mondiale di Triaxis.

Dal momento che tali eventi avversi sono stati segnalati volontariamente da una popolazione di un numero non ben definito di soggetti, non è sempre possibile stimare in modo affidabile la frequenza o stabilire una relazione causale all'esposizione al vaccino.

La decisione di includere questi eventi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo del prodotto medicinale è stata basata su uno o più dei seguenti fattori: 1) la gravità dell'evento, 2) la frequenza con cui tale evento è stato riportato, o 3) la consistenza della connessione causale a Triaxis.

#### Disturbi del sistema immunitario

Reazione di ipersensibilità (anafillattica) (angioedema, edema, eruzione cutanea, ipotensione)

#### Patologie del sistema nervoso

Parestesia, ipoestesia, sindrome di Guillain-Barré, neurite brachiale, paralisi facciale, convulsioni, sincope, mielite

#### Patologie cardiache

Miocardite

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Prurito, orticaria

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Miosite

#### 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. Ecchimosi al sito di iniezione, ascesso sterile al sito di iniezione.

#### Effetti indesiderati potenziali

Altri effetti indesiderati non inclusi nell'elenco sopra riportato, sono stati segnalati con altri vaccini simili e devono essere considerati come potenziali effetti indesiderati di Triaxis.

In seguito alla somministrazione di vaccini contenenti il tossoide tetanico e/o difterico, sono stati segnalati alcuni casi di patologia demielinizante del sistema nervoso centrale, mononeuropatia periferica e mononeuropatia craniale.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### 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.**

Antigene	Risposta immunitaria	Bambini (da 4 a 6 anni) 265 soggetti %	Adolescenti (da 11 a 17 anni) 527 soggetti %	Adulti (da 18 a 64 anni) 743 soggetti %
Tossoidi difterici	$\geq 0,1$ UI/ml	100,0	99,8	94,1
Tossoidi tetanici	$\geq 0,1$ UI/ml	100,0	100,0	100,0
Tossoidi pertossici				
Emoagglutinina filamentosa	Risposta di richiamo*	91,9	92,0	84,4
Pertactina		88,1	85,6	82,7
Fimbrie di Tipo 2 e 3		94,6	94,5	93,8
		94,3	94,9	85,9

\*Per i bambini di età compresa tra i 4 e i 6 anni, precedentemente vaccinati con DTaP (tossoidi difterici [dose pediatrica], tetano e pertosse acellulare) a 2, 4, 6 e 18 mesi di età, una risposta di richiamo è definita come un aumento di 4 volte della concentrazione degli anticorpi anti-pertosse.

Per adulti e adolescenti, la risposta di richiamo è definita come un aumento di 2 volte della concentrazione degli anticorpi anti-pertosse nei partecipanti con un'alta concentrazione nella fase di pre-vaccinazione e come un aumento di 4 volte della concentrazione degli anticorpi anti-pertosse nei partecipanti con una bassa concentrazione nella fase di 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 Limited 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 un mese dopo la vaccinazione a 2, 4 e 6 mesi di età con DTaP nello studio di efficacia Sweden I.**

	Adolescenti	Adulti
	Triaxis* /DTaP† rapporto GMC (95% IC)	Triaxis‡/DTaP† rapporto GMC (95% IC)
<b>Anti-PT</b>	3,6 (2,8; 4,5)§	2,1 (1,6; 2,7)§
<b>Anti-FHA</b>	5,4 (4,5; 6,5)§	4,8 (3,9; 5,9)§
<b>Anti-PRN</b>	3,2 (2,5; 4,1)§	3,2 (2,3; 4,4)§
<b>Anti-FIM</b>	5,3 (3,9; 7,1)§	2,5 (1,8; 3,5)§

\* N = da 524 a 526, numero di adolescenti nella popolazione per-protocollo con dati disponibili per Triaxis.

† N = 80, numero di lattanti che hanno ricevuto DTaP a 2, 4 e 6 mesi di età, con dati disponibili alla post-dose 3 (sieri provenienti dallo studio di efficacia Sweden I testati contemporaneamente con campioni provenienti dallo studio clinico Td506).

‡ N = 741, numero di adulti nella popolazione per-protocollo con dati disponibili per Triaxis.

§ I valori di GMC ottenuti in seguito alla somministrazione di Triaxis erano non inferiori ai valori di GMC ottenuti in seguito alla somministrazione di DTaP (limite inferiore di 95% IC sul rapporto di GMC per Triaxis diviso per DTaP > 0,67).

\*\* Anticorpi GMC, misurati in unità ELISA, sono stati calcolati separatamente per lattanti, adolescenti e adulti.

## 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

3 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.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione iniettabile in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (elastomero) e chiusura ermetica (alluminio) con cappuccio flip-off in plastica.

Confezioni da 1, 10 o 20.

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 cellulare 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.

Quando si somministra una dose dal flaconcino chiuso, non rimuovere né il tappo né la chiusura in metallo che lo blocca.

#### 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 MSD Spa,  
via degli Aldobrandeschi, 15  
00163 Roma  
Italia

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

039760018/M - "1 dose da 0,5 ml sospensione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da una dose

039760020/M - "1 dose da 0,5 ml sospensione iniettabile" 10 flaconcini in vetro da una dose ciascuno

039760032/M - "1 dose da 0,5 ml sospensione iniettabile" 20 flaconcini in vetro da una dose ciascuno

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

16 Luglio 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16 Luglio 2010