

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «_30_»_12_2019 г.
№ N025730

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Адасель

вакцина для профилактики дифтерии
(с уменьшенным содержанием антигена),
столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная

Торговое название

Адасель, вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная

Международное непатентованное название

нет

Лекарственная форма

Суспензия для инъекций, 0.5 мл (1 доза)

Состав

0.5 мл (1 доза) суспензии содержит

активные вещества:

Дифтерийный анатоксин, адсорбированный не менее	2 МЕ (2 Lf)
Столбнячный анатоксин, адсорбированный не менее	20 МЕ (5 Lf)
Коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный	2.5 мкг
Филаментозный гемагглютинин (ФГА), адсорбированный	5 мкг
Пертактин (ПРН), адсорбированный	3 мкг
Агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные	5 мкг

вспомогательные вещества:*

Алюминия фосфат (в пересчете на алюминий)	1.5 мг (0.33 мг)
2-феноксиэтанол	0.6 % (о/о) (3.33 мг)

Воды для инъекций

до 0.5 мл

* Остаточные продукты производственного процесса, присутствующие в 1 дозе вакцины (0,5 мл) в расчетных следовых количествах: формальдегид (не более 0,5 мкг) и глутаральдегид (менее 50 нг).

Описание

Мутная суспензия, беловатого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования. Вакцины. Вакцины бактериальные. Противокклюшные вакцины. Коклюшный очищенный антиген в комбинации с анатоксинами.

Код АТХ J07AJ52

Фармакологические свойства

Для вакцин не требуется оценка фармакокинетических свойств.

Фармакодинамика

Иммунологические свойства

Эффективность

Столбняк: защита от столбняка достигается путем выработки нейтрализующих антител к столбнячному токсину. При этом минимальная защитная концентрация противостолбнячных антитоксических антител в сыворотке, определяемая с помощью метода нейтрализации, должна составлять, по крайней мере, 0,01 МЕ/мл. Защитная концентрация противостолбнячных антитоксических антител, была определена как 0,1 МЕ/мл, а увеличение концентрации антитоксических антител до 1,0 МЕ/мл ассоциируется с длительной защитой. Иммунный ответ на столбнячный токсин после введения препарата Адасель достигает уровня, ранее определенного как защитный ($\geq 0,1$ МЕ/мл), что подтверждает иммунологическую эффективность столбнячного анатоксина, использованного в вакцине Адасель.

Дифтерия: защиту от дифтерии обеспечивают нейтрализующие дифтерийный токсин антитела. Минимальная концентрация противодифтерийных антитоксических антител в сыворотке, защищающая от заболевания, составляет 0,01 МЕ/мл. Концентрация противодифтерийных антител, равная или превышающая 0,1 МЕ/мл, рассматривается как защитная, а уровень антител равный или превышающий 1,0 МЕ/мл, ассоциируется с длительной защитой. Иммунный ответ к дифтерийному токсину после введения препарата Адасель достигает уровня, ранее определенного как защитный ($\geq 0,1$ МЕ/мл), что подтверждает иммунологическую эффективность дифтерийного анатоксина, использованного в вакцине Адасель.

Коклюш: эффективность коклюшных антигенов, входящих в состав вакцины Адасель, была подтверждена на основании сравнения концентрации антител к

этим антигенам, достигнутых у однократно привитых вакциной Адасель, с концентрацией антител к тем же антигенам, достигнутых у детей в возрасте до 1 года, получивших трехкратную иммунизацию вакциной для детей до 12 мес, содержащей столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин и аналогичный бесклеточный коклюшный компонент (АБКДС) в рамках исследования эпидемиологической эффективности данной вакцины. Эпидемиологическая эффективность АБКДС составила 84,9 % против подтвержденного коклюша (заболевание с приступами судорожного кашля длительностью не менее 21 дня с выделением возбудителя *V. pertussis* или установленной эпидемиологической связью с лабораторно-подтвержденным случаем заболевания), а в отношении коклюша легкого течения (не менее 1 дня с приступами кашля, с выделением *V. pertussis*) эпидемиологическая эффективность вакцины составила 77,9 %.

Бесклеточные коклюшные компоненты, входящие в состав вакцин Адасель и АБКДС, отличаются только по количеству КА (2,5 мкг в вакцине Адасель, в сравнении с 10 мкг в вакцине АБКДС). В клинических исследованиях гуморального ответа на антигены коклюша у детей, подростков и взрослых, показано, что ревакцинация одной дозой вакцины Адасель приводит к выраженному образованию антител ко всем антигенам коклюша, входящим в вакцину, с формированием поствакцинального уровня антител в 2-5 раз выше, чем защитный уровень, наблюдавшийся в исследовании Sweden I.

Эффективность вакцин для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточных) [АдСбк], в том числе вакцины Адасель, для профилактики коклюша, была подтверждена в ходе многих исследований. У подростков, иммунизированных против коклюша в младенческом и раннем детском возрасте цельноклеточной вакциной, эффективность АдСбк вакцин во время вспышек коклюша составляла от 66 до 75 %. Аналогично, у подростков, получивших первичный курс иммунизации бесклеточной коклюшной вакциной, эффективность АдСбк вакцин во время вспышек коклюша составляла 73-75 % в течение первого года после вакцинации.

Иммуногенность у детей, подростков и взрослых

Сравнительные исследования были проведены у детей (4-6 лет), подростков (11-17 лет) и взрослых (18-64 года). В этих исследованиях концентрацию антител определяли спустя 1 мес (28-35 дней) после иммунизации вакциной Адасель.

В клинических исследованиях у 100 % детей, подростков и взрослых была достигнута защитная концентрация антител против столбнячного анатоксина $\geq 0,1$ ЕД/мл через 1 мес после введения вакцины Адасель. Защитная концентрация антител ($\geq 0,1$ ЕД/мл) против дифтерийного анатоксина была достигнута через 1 мес после введения вакцины Адасель у 100 % детей, у 99,8 % подростков и у 94,1 % взрослых.

Оценка уровня иммунного ответа к коклюшным антигенам, проведенная во всех клинических исследованиях у детей, подростков и взрослых, показала, что ревакцинация приводит к выраженному повышению уровня антитоксических

антител против коклюшного токсина, который был в 2-5 раз выше защитного уровня, наблюдавшегося в исследовании Sweden I (уровень антитоксических антител против коклюшного токсина > 86,6 ЕД/мл, уровень антител против ФГА > 40,0 ЕД/мл, уровень антител к ПРН > 108 ЕД/мл и уровень антител к ФИМ > 341 ЕД/мл в исследовании Sweden I).

Продолжительность защитного действия

Длительное (в течение 10 лет) наблюдение персистенции уровня антител к антигенам вакцины у подростков и взрослых, которые были привиты в раннем детском возрасте против дифтерии, столбняка и коклюша (вакциной, содержащей цельноклеточный коклюшный компонент) и однократно ревакцинированных препаратом Адасель, продемонстрировало сохранение защитных показателей для столбнячного ($\geq 0,01$ МЕ/мл) и дифтерийного ($\geq 0,01$ МЕ/мл) анатоксинов через 10 лет после вакцинации (у 99,2 % и у 92,6 %, соответственно). Концентрация коклюшных антител оставалась в 2-9 раз выше исходного уровня в течение 5 лет. Через 10 лет после вакцинации концентрация коклюшных антител снижалась до исходного (до вакцинации) уровня.

Исследования продолжительности поствакцинального иммунитета и данные изучения повторных введений вакцины Адасель подтверждают возможность ее применения с интервалом в 10 лет вместо вакцин, содержащих только столбнячный и дифтерийный анатоксины.

Показания к применению

- активная бустерная иммунизация (ревакцинация) для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша у лиц в возрасте от 4 лет и старше¹

¹ - у детей в возрасте от 4 до 6 лет вакцина может использоваться в качестве ревакцинации для профилактики дифтерии, столбняка и бесклеточного коклюша (АбкдС); при необходимости проведения иммунизации против полиомиелита дети данной возрастной группы должны вакцинироваться отдельно инактивированной вакциной ИПВ;

- лицам, переболевшим столбняком, дифтерией или коклюшем, должна быть проведена вакцинация, так как перенесенные заболевания не обеспечивают наличие постинфекционного иммунитета;

- лица, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включая симптоматическое и бессимптомное течение должны быть иммунизированы против столбняка, дифтерии и коклюша согласно стандартным схемам вакцинации;

- вакцина Адасель не предназначена для лечения заболевания, вызванного инфекциями *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* или *Clostridium tetani*.

Способ применения и дозы

Вакцину следует вводить внутримышечно, предпочтительно в дельтовидную мышцу плеча.

Ревакцинация проводится однократно в дозе 0,5 мл.

Повторное введение вакцины можно использовать для стимулирования иммунитета к дифтерии, столбняку и коклюшу с интервалом 5-10 лет.

В связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности применения неполной дозы вакцины (менее 0,5 мл), введение таких доз не допускается. Влияние дробных доз на безопасность и эффективность не изучалось.

Подготовка к инъекции и ее проведение

Перед введением оцените содержимое флакона на предмет присутствия инородных включений и/или обесцвечивания (см. раздел «Описание»). Если наблюдаются какие-либо изменения, препарат вводить нельзя.

Встряхните флакон до получения однородной, мутноватой суспензии.

Перед забором дозы вакцины продезинфицируйте пробку флакона антисептиком.

Не следует удалять с флакона пробку и металлическую крышку, удерживающую пробку. Необходимо соблюдать правила асептики.

Введите полную прививочную дозу (0,5 мл препарата) **внутримышечно**.

Предпочтительное место введения препарата – дельтовидная мышца.

Побочные действия

В клинических исследованиях вакцины Адасель у лиц в возрасте 4-64 лет боль в месте инъекции была наиболее частой местной реакцией, обусловленной инъекционным способом введения вакцины. Большая часть местных реакций, связанных с введением вакцины, отмечалась в течение 3 дней от момента вакцинации, а их средняя продолжительность составила менее 3 дней. Через 3 дня после вакцинации препаратом Адасель эритема в месте инъекции размером ≥ 35 мм была отмечена у 11,7 % детей, 5,9 % подростков и 4,8% взрослых; отек в месте инъекции размером ≥ 35 мм был отмечен у 10,1 % детей, 6,2 % подростков и 5,2 % взрослых.

Наиболее часто встречающимися общими реакциями были повышенная утомляемость у детей и головная боль у подростков и взрослых. Повышение температуры тела выше 38 °С отмечалось у менее чем 10 % привитых лиц. Перечисленные побочные реакции были кратковременными и слабо или умеренно интенсивными. Через 3 дня после вакцинации препаратом Адасель повышение температуры тела $> 39,5$ °С отмечено у 0,3 % детей, 0,1 % подростков и не отмечено у взрослых.

Побочные явления сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов по мере снижения частоты встречаемости. Используются следующие категории частоты возникновения явлений: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Реакции в месте инъекции

Очень часто: боль, отек, покраснение.

Системные реакции

Очень часто: головная боль, тошнота², диарея, анорексия¹, миалгия^{2, 3}, боль в мышцах или мышечная слабость^{2, 3}, отеки в области суставов^{2, 3}, общее недомогание, озноб².

Часто: лихорадка, тошнота¹, рвота, кожная сыпь, миалгия¹, боль в мышцах или мышечная слабость¹, отеки в области суставов¹, озноб^{1, 3}, увеличение подмышечных лимфатических узлов.

Примечание: отмечалась в следующих возрастных группах: ¹ – дети (4-6 лет), ² – подростки (11-17 лет), ³ – взрослые (18-64 лет).

Данные пострегистрационного наблюдения

Информация о следующих нежелательных явлениях была получена в виде спонтанных сообщений в период пострегистрационного применения вакцины Адасель. Поскольку данные нежелательные явления направляются добровольно и получены в популяции, размер которой сложно определить, не всегда представляется возможным оценить их частоту и причинно-следственную связь с применением вакцины. Решение о включении информации об этих нежелательных явлениях в инструкцию по применению основано на следующих факторах: 1) тяжести нежелательного явления, 2) частоте сообщений 3) предполагаемой возможности наличия причинно-следственной связи с применением вакцины Адасель.

Нарушения со стороны иммунной системы

- реакция гиперчувствительности (анафилактическая): ангионевротический отек, отек, сыпь, гипотензия

Нарушения со стороны нервной системы

- парестезия, гипестезия, синдром Гийена-Барре, неврит плечевого нерва, паралич лицевого нерва, судороги, обморок, миелит

Нарушения со стороны сердца

- миокардит

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

- зуд, высыпания

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей

- миозит, судороги мышц

Общие реакции и реакции в месте введения

- распространенные реакции в области инъекции (более 50 мм), обширный отек конечности, распространяющийся от места инъекции за пределы одного или двух суставов (сообщалось о возникновении данных реакций у подростков и взрослых; эти реакции обычно начинались через 24 - 72 часа после вакцинации, сопровождалась эритемой, теплом, болезненностью или болью в месте инъекции и спонтанно проходили в течение 3 - 5 дней. Риск, по-видимому, зависит от количества предшествующих доз вакцины, содержащей бесклеточный коклюш), гематома в месте введения, асептический абсцесс.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам вакцины или признаки повышенной чувствительности после предыдущего введения вакцины, содержащей дифтерийный, столбнячный анатоксины, коклюшную вакцину, другие компоненты данной вакцины¹

- энцефалопатия (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина

- дети младше 4 лет

¹ - в связи с тем, что определение компонента, вызвавшего реакцию на предыдущее введение вакцины, практически невозможно, повторное введение вакцины не допускается. Для дальнейшего рассмотрения возможности вакцинации рекомендуется консультация аллерголога.

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействие между вакциной и лекарственным препаратом

Иммуносупрессивные средства при одновременном применении с вакциной могут оказывать влияние на формирование иммунного ответа. Исследования показали, что в ходе формирования иммунного ответа не наблюдалось взаимного влияния ни на один из антигенов независимо от того, вводились ли вакцина Адасель и вакцина для профилактики гепатита В одновременно или в разное время. При одновременном введении с другими вакцинами каждую вакцину следует вводить разными шприцами в разные участки тела, предпочтительно в разные конечности. Вакцину Адасель запрещено смешивать в одном шприце с препаратами, предназначенными для парентерального введения.

Одновременное введение вакцин

Вакцину Адасель можно вводить одновременно с дозой трехвалентной инактивированной противогриппозной вакцины и дозой вакцины против гепатита В детям в возрасте 11-12 лет.

Особые указания

Перед вакцинацией вакциной Адасель следует информировать лицо, подлежащее иммунизации, или родителя, или опекуна ребенка, подлежащего иммунизации, обо всех преимуществах и рисках, связанных с иммунизацией, оценить состояние здоровья, анамнез относительно возможной гиперчувствительности к этой или подобным вакцинам, прививочный анамнез, наличие противопоказаний к вакцинации в соответствии с действующим законодательством.

Очень важно уточнить информацию у ребенка, родителей или опекунов в отношении любых симптомов, реакций, неблагоприятных событий после предыдущих прививок (см. разделы Противопоказания, Побочные эффекты).

Частота и интенсивность неблагоприятных событий у пациентов, получавших столбнячный анатоксин, зависит от количества предыдущих доз и имеющегося уровня антитоксина.

Как и любая другая вакцина, вакцина Адасель не обеспечивает 100% защиту привитых лиц от заболевания.

Меры предосторожности при введении: не вводить вакцину Адасель в сосудистое русло (убедиться в отсутствии попадания иглы в сосудистое русло). Не вводить внутривенно, подкожно. Не следует вводить в ягодичную мышцу.

Острые заболевания и заболевания, сопровождающиеся повышением температуры тела. Вакцинация должна быть отложена. При незначительном повышении температуры тела откладывать иммунизацию не требуется.

Гематологические заболевания

В связи с риском образования гематом после введения, Адасель нужно вводить с осторожностью лицам с любыми нарушениями свертывания крови, такими, как гемофилия или тромбоцитопения, или пациентам, получающим терапию антикоагулянтами. Вакцина Адасель не должна вводиться таким пациентам внутримышечно, за исключением случаев, когда польза превышает риск. Если принимается решение о внутримышечном введении препарата указанным лицам, вакцинацию следует проводить с осторожностью, приняв меры для избежания риска образования гематомы после инъекции.

Нарушения со стороны иммунной системы

Следует оценить возможность развития аллергических реакций у лиц, имеющих повышенную чувствительность к компонентам вакцины. Реакции гиперчувствительности после применения вакцины Адасель могут наблюдаться даже у лиц, не имеющих в анамнезе реакций гиперчувствительности к компонентам вакцины.

На случай возникновения анафилактической реакции или острой реакции гиперчувствительности необходимо иметь в непосредственном распоряжении со всеми другими препаратами раствор эпинефрина гидрохлорида (1:1.000) и прочие соответствующие средства.

Медицинские работники должны владеть методами оказания первичной помощи во внебольничных условиях в случае развития анафилактической реакции, включая технику надлежащего восстановления проходимости дыхательных путей.

У пациентов с ослабленным иммунитетом (по причине самого заболевания или его лечения) иммунный ответ может быть снижен. По возможности, вакцинацию нужно отложить до завершения иммуносупрессивной терапии. Однако, вакцинация рекомендована для пациентов с хроническим иммунодефицитом (например, ВИЧ - инфицированные), несмотря на возможное снижение иммунного ответа.

Неврологические расстройства

Вакцину Адасель не следует вводить лицам с прогрессирующими или нестабильными неврологическими расстройствами, неконтролируемой эпилепсией или прогрессирующей энцефалопатией до тех пор, пока не будет определена схема лечения, достигнута стабилизация состояния и польза от введения препарата будет достоверно превышать риск.

Исследования Института медицины США показали возможную связь между введением столбнячного анатоксина и развитием плечевого неврита и синдрома Гийена-Барре. Если синдром Гийена-Барре развился в течение 6 недель после введения вакцины, содержащей столбнячный анатоксин, решение о введении вакцины Адасель или любой другой вакцины, которая содержит

столбнячный анатоксин, должно приниматься после детального анализа потенциальных преимуществ и рисков вакцинации.

Наблюдалось несколько случаев демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), периферических мононевропатий и краниальных мононевропатий, которые отмечались после применения вакцин, содержащих дифтерийный и/или столбнячный анатоксины. Институт медицины США обнаружил выводы об отсутствии достоверного причинно-следственной связи между развитием этих заболеваний и вакцинацией.

Профилактика столбняка при обработке ран

Проведение активной иммунизации препаратами, содержащими столбнячный анатоксин, в том числе адсорбированной вакциной для профилактики столбняка и дифтерии или вакциной Адасель, независимо от введения противостолбнячного иммуноглобулина, осуществляется в зависимости от прививочного анамнеза пациента.

Беременность и период лактации

Возможное влияние вакцины Адасель на эмбриогенез и развитие плода не изучалось. Вакцинация беременных не рекомендуется, за исключением наличия высокого риска заболевания коклюшем. Вакцина является инактивированной, поэтому риск влияния на эмбриогенез или развитие плода не является вероятным. Необходима оценка соотношения польза\риск для применения вакцины Адасель во время беременности, в том числе при наличии высокой вероятности заболевания или наличия заболеваемости в ближайшем окружении.

Влияние введения вакцины Адасель в период кормления грудью не изучалось. Вакцина Адасель является инактивированной, поэтому риск для матери и младенца маловероятен. Нет данных по влиянию на детей, находящихся на грудном вскармливании у матерей, привитых вакциной Адасель. Необходима оценка соотношения польза\риск для применения вакцины Адасель при планировании вакцинации кормящих женщин.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Не применимо.

Передозировка

Нет данных.

Форма выпуска и упаковка

По 0,5 мл (1 доза) препарата во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I, вместимостью 2 мл, с резиновой пробкой (галобутиловый эластомер) и алюминиевым колпачком под обкатку с отрывающейся пластиковой крышечкой типа “flip-off”.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать!
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Санофи Пастер Лимитед, Канада

1755 Steeles Avenue West, Toronto, Ontario, Canada M2R3T4

Держатель регистрационного удостоверения

Санофи Пастер Лимитед, Канада

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com