

TŁUMACZENIE POŚWIADCZONE Z JĘZYKA ANGIELSKIEGO

Strona 1 z 13

[w prawym górnym rogu strony znak graficzny oraz następująca treść:]

DTaP

Rx only [tylko na receptę]

[na lewym marginesie pionowo następujące oznaczenie:]

268 3105097

Kategoria wg AHFS: 80:08

Szczepionka przeciwko anatoksynom błonicy, tężcowi i krztuścowi, adsorbowana Tripedia®

OPIS

Tripedia®, szczepionka przeciwko błonicy, toksynie tężcowej i krztuścowi (bezkomórkowa) adsorbowana (DTaP) do wstrzyknień domięśniowych jest jałowym preparatem adsorbowanym przeciw błonicy, toksynie tężcowej oraz bezkomórkową szczepionką przeciwko krztuścowi w izotonicznym roztworze chlorku sodu zawierającą fosforan sodu do kontroli pH. Po wstrząśnięciu szczepionka staje się homogeniczną białą zawiesiną. Szczepionka Tripedia jest dystrybuowana przez Sanofi Pasteur Inc.

Corynebacterium diphtheriae kultury hodowane są na zmodyfikowanej pożywce Muellera i Millera.¹ *Clostridium tetani* kultury hodowane są na pożywce peptonowej zawierającej wyciąg wołowy. Mięso wykorzystywane na potrzeby pożywki pochodzi ze Stanów Zjednoczonych. Obie toksyny są pozbawione działania toksycznego za pomocą formaldehydu. Detoksykowane materiały następnie odrębnie oczyszczane seriami frakcjonowania diafiltracji siarczanem amonu.

Bezkomórkowy komponent szczepionki przeciwko krztuścowi izoluje się z płynów pochodzących z kultur *Bordetella pertussis* Fazy 1 na zmodyfikowanej pożywce Stainera-Scholte'a.² Po oczyszczeniu poprzez wysolenie, ultrawierowanie i ultrafiltrację, preparaty zawierające różną zawartość zarówno toksyny krztuścowej (pertussis toxin - PT) i hemaglutyniny włókienkowej (filamentous hemagglutinin - FHA) łączy się do uzyskania proporcji 1:1 a następnie poddaje się je działaniu formaldehydu celem inaktywacji PT.

Anatoksyny błonicy i tężca poddawane są adsorpcji z zastosowaniem ałunu glinowo-potasowego (ałunu). Adsorbowane anatoksyny łączy się z bezkomórkowym koncentratem toksyny krztuścowej oraz rozgadnia jałową solą fizjologiczną zbuforowaną fosforanem do stężenia końcowego.

Każda dawka 0,5 ml tworzona jest tak by zawierała 6,7 lf anatoksyny błonicy i 5 lf anatoksyny tężcowej (obydwie anatoksyny indukują co najmniej 2 jednostki antytoksyny na 1 ml w teście potencji na świnkach morskich) oraz 46,8 µg antygenów krztuśca. Powyższe wartości reprezentowane są

w końcowej dawce szczepionki na poziomie około 23,4 µg inaktywowanej PT oraz 23,4 µg FHA. Komponent inaktywowany krztuśca bezkomórkowego stanowi nie więcej niż 50 jednostek endotoksyny w zawartości endotoksyn na 1 ml szczepionki DTaP. Potencja komponentu krztuścowego oceniana jest poprzez pomiar odpowiedzi przeciwciał na PT i FHA u szczepionych myszy w systemie ELISA. Szczepionka tworzona jest bez zastosowania konserwantów, jednak zawiera śladowe ilości tiomersalu [(pochodna rtęci), ($\leq 0,3$ µg rtęci/dawka)] pochodzącego z procesu produkcji. Każda dawka 0,5 ml zawiera również, zgodnie z badaniami, nie więcej niż 0,170 mg glinu (aluminium) i nie więcej niż 100 µg (0,02%) pozostałości formaldehydu. Szczepionka zawiera również żelatynę oraz polisorbat 80 (Tween-80), wykorzystywane do produkcji koncentratu krztuścowego.

Bezkomórkowy koncentrat szczepionkowy krztuśca (do dalszego wykorzystania w procesie produkcji) produkowany przez The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (BIKEN), Osaka, Japonia na licencji Stanów Zjednoczonych (US) łączy się z anatoksynami błonicy i tężca produkowanymi przez Sanofi Pasteur Inc. Następnie Sanofi Pasteur Inc. napełnia fiolki szczepionką Tripedia, etykietuje je, pakuje i sprzedaje.

Jeśli szczepionka Tripedia wykorzystywana jest do odtworzenia ActHIB[®] [Szczepionka skojarzona przeciwko Haemophilus B (skojarzenie z anatoksyną tężcową) produkowana przez Sanofi Pasteur SA] szczepionką skojarzoną jest TriHIBit[®]. Każda pojedyncza dawka 0,5 ml szczepionki TriHIBit **na potrzeby podania wyłącznie czwartej dawki** tworzona jest tak by zawierała 6,7 lf anatoksyny błonicy, 5 lf anatoksyny tężcowej (obydwie anatoksyny indukują co najmniej 2 jednostki antytoksyny na 1 ml w teście potencji na świnkach morskich) oraz 46,8 µg antygenów krztuśca (około 23,4 µg inaktywowanej PT oraz 23,4 µg FHA), 10 µg oczyszczonego polisacharydowego antygeny otoczkowego *Haemophilus influenzae* typ b skojarzonego z 24 µg inaktywowanej anatoksyny tężcowej oraz 8,5% sacharozy. (**Patrz ulotka dołączona do opakowania szczepionki ActHIB.**)

FARMAKOLOGIA KLINICZNA

Jednoczesne szczepienie noworodków i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi jest rutynową praktyką w Stanach Zjednoczonych od końca lat 0-ty XX wieku oraz odegrało kluczową rolę w znacznym zmniejszeniu zachorowalności i umieralności z powody tych zakażeń.³

Błonica

Corynebacterium diphtheriae może powodować infekcje zarówno miejscowe jak i uogólnione. Zatrucie układowe spowodowane jest endotoksyną błonicy, pozakomórkowym metabolitem białkowym toksynogennych szczepów *C diphtheriae*.

Zarówno szczepy toksynogenne i nietoksynogenne *C diphtheriae* mogą wywoływać stan chorobowy, jednakże tylko szczepy produkujące toksynę błonicy wywołują poważne objawy takie jak zapalenie mięśnia sercowego czy zapalenie nerwów.³

Przed rozpowszechnieniem stosowania anatoksyny błonicy pod koniec lat 40-tych XX wieku, błonica była chorobą powszechnie występującą w Stanach Zjednoczonych. W 1921 r. zarejestrowano ponad 200.000 przypadków, głównie wśród dzieci. Około 5% do 10% przypadków było śmiertelnych; najwyższą śmiertelność odnotowywano wśród najmłodszych i najstarszych pacjentów. W ostatnich latach, zarejestrowana liczba przypadków błonicy każdego typu spadła z 306 w 1975 r. do 59 w 1979 r.; w większości były to przypadki błonicy skóry zgłoszone w jednym stanie. Po 1979 r. nie zarejestrowano ani jednego przypadku błonicy skórnej.³ Od 1980 r. do roku 2000 w Stanach Zjednoczonych zarejestrowano 51 przypadków błonicy. W latach 1980-1986 zarejestrowano sześć śmiertelnych przypadków błonicy. W latach 1998-2000 rejestrowano po jednym przypadku błonicy rocznie, nie zarejestrowano przypadków śmiertelnych.⁴ Z 49 przypadków błonicy wśród osób, których wiek znano of 1980 r., dwadzieścia siedem (55%) przypadku dotyczyło osób w wieku ≥ 20 lat. Najwięcej przypadków zarejestrowano wśród osób nieszczepionych lub osób, które nie otrzymały wszystkich dawek szczepionki. Choć błonica występuje w Stanach Zjednoczonych rzadko, wydaje się,

że *C diphtheriae* nadal krąży w tych częściach kraju, w których błonica pojawiała się w przeszłości.⁵

[kolejna strona]

Strona 2 z 13

Błonica nadal występuje w innych częściach świata. Największe epidemie błonicy występowały od 1990 r. w Nowych Państwach Niepodległych byłego Związku Radzieckiego. W latach 1994-1995, szczytowym okresie epidemii, w Nowych Państwach Niepodległych zarejestrowano >98.000 przypadków i 3.400 zgonów.⁶ Wybuch tej epidemii przypisuje się działaniu kilku czynników, w tym braku rutynowych szczepień dorosłych w tych krajach.⁷

Poddanie się pełnemu cyklowi szczepień znacznie obniża ryzyko wystąpienia błonicy, a u osób zaszczepionych, które zachorują, przebieg choroby jest łagodniejszy. Po prawidłowym zaszczepieniu się anatoksyną błonicy zakłada się, że ochrona poszczepienna będzie trwać co najmniej 10 lat. Ochrona przed zachorowaniem wynika z faktu, że organizm wydziela przeciwciała neutralizujące toksynę błonicy. Najniższym poziomem miana antytoksyny błonicy w surowicy krwi dającym minimalny poziom ochrony jest 0,01 IU/ml. Stężenie antytoksyny na poziomie co najmniej 0,1 IU/ml co do zasady uznaje się za poziom chroniący przed zachorowaniem.⁸ Jednakże szczepienie nie wyklucza możliwości nosicielstwa *C diphtheriae* w gardle, nosie lub na skórze.³

Tężec

Tężec objawia toksyczność układową w pierwszej kolejności w formie zaburzeń neurologiczno-mięśniowych wywołanych silną egzotoksyną produkowaną przez *Clostridium tetani*.

Po wprowadzeniu w Stanach Zjednoczonych rutynowych szczepień anatoksyną tężcową, zachorowalność na tężec spadła gwałtownie z 560 przypadków zarejestrowanych w 1947 r. do poziomu średnio 50-100 przypadków rejestrowanych rocznie od połowy lat 70-tych do końca lat 90-tych XX wieku, oraz do 35 przypadku zarejestrowanych w roku 2000.⁴ Śmiertelność w ostatnich latach spadła z poziomu 30% do około 10%. W latach 1982-1998, 52% zarejestrowanych przypadków dotyczyło osób w wieku co najmniej 60 lat. W połowie lat 90-tych XX wieku, rozkład wiekowy rejestrowanych przypadków przesunął się na młodszą grupę, głównie z powodu zwiększonej liczby przypadków wśród narkomanów korzystających ze strzykawek w Kalifornii. Zachorowalność wśród osób w wieku <40 lat wzrosła z 28% przypadków w latach 1991-1995 do 42% przypadków w latach 1996-2000. W Stanach Zjednoczonych tężec występuje niemal wyłącznie wśród osób nieszczepionych lub osób, które nie otrzymały wszystkich dawek szczepionki.⁵

Przetrwalniki *C tetani* są wszechobecne. Badania serologiczne wskazują, że w Stanach Zjednoczonych nie występuje odporność na toksynę tężcową nabywana w sposób naturalny. Zatem, dla ochrony wszystkich grup wiekowych konieczne są powszechnie szczepienia podstawowe z zachowaniem późniejszych szczepień przypominając podawanych w odpowiednim czasie celem utrzymania odpowiednich poziomów antytoksyny. Po prawidłowym zaszczepieniu się anatoksyną tężcową zakłada się, że ochrona poszczepienna będzie trwać co najmniej 10 lat.³ Ochrona przed zachorowaniem wynika z faktu, że organizm wydziela przeciwciała neutralizujące toksynę tężcową. Najniższym poziomem miana antytoksyny tężcowej w surowicy krwi w badaniu neutralizacji dającym minimalny poziom ochrony jest 0,01 IU/ml.^{9,10} W ostatnich latach za poziom dający ochronę uznaje się stężenie antytoksyny na poziomie $\geq 0,1$ do 0,2 IU/ml.¹¹

Krztusiec

Krztusiec (koklusz) jest chorobą układu oddechowego wywołaną przez pałeczkę *Bordetella pertussis*. Te pałeczki gram-ujemne produkują różne komponenty aktywne biologicznie. Rola poszczególnych komponentów produkowanych przez *B pertussis* w patogenezie krztuśca i nabywaniu przeciwnemu odporności nie została należycie poznana.¹²

Krztusiec charakteryzuje się dużą zakaźnością (ze wskaźnikiem zapadalności do 100% wśród osób podatnych przy dużym narażeniu¹³) i wywołuje poważny stan chorobowy, szczególnie wśród najmłodszych noworodków. Od kiedy w 1922 r. krztusiec stał się chorobą rejestrowaną w całych Stanach Zjednoczonych, najwyższą liczbę przypadków krztuśca (około 260.000) zarejestrowano w 1934 r. Po wprowadzeniu powszechnych szczepionek pełnokomórkowych przeciwko krztuścowi DTP (szczepionka przeciwko anatoksynom błonicy i tężcowa oraz krztuścowi adsorbowana - wyłącznie do stosowania u dzieci) dla niemowląt i dzieci od połowy do końca lat 40-tych XX wieku, zapadalność na krztusiec stopniowo malała, osiągając najniższy w historii poziom 1.010 przypadków w 1976 r.¹⁴

Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa szczepionek pełnokomórkowych przeciwko krztuścowi DTP doprowadziły do opracowania mniej reaktogennych szczepionek DTaP zawierających oczyszczone antygeny *B pertussis*. Szczepionki DTaP po raz pierwszy zostały udostępnione niemowlętom w Stanach Zjednoczonych w 1996 r., przy czym od 1997 r. zalecano ich rutynowe podawanie przy wszystkich dawkach serii szczepień dla dzieci w wieku od 6 tygodni <7 lat.¹⁵

Zapadalność na krztusiec wśród dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat w latach 90-tych XX wieku utrzymywała się na stałym poziomie, co sugeruje, że ochrona poszczepienna po wprowadzeniu szczepionek DTaP trwała nadal.^{14,16} I przeciwnie, wzrost przypadków krztuśca wśród niemowląt zbyt małych by mogły przyjąć 3 dawki szczepionek przeciwko krztuścowi sugeruje rzeczywisty wzrost w zakresie krążenia krztuśca w społeczeństwie.¹⁴ Zakażenia atypowe związane z niespecyficznymi objawami zapalenia oskrzeli lub zakażeń górnych dróg oddechowych mogą pojawić się w każdym wieku, jednak częściej występują wśród starszych dzieci i dorosłych, w tym wśród osób wcześniej zaszczepionych. W tych przypadkach krztusiec może nie być diagnozowany z uwagi na brak typowych objawów, szczególnie typowego piania przy wdechu.¹⁷ Dane z systemu kontroli z lat 90-tych wskazują wzrost przypadków krztuśca wśród młodzieży i dorosłych, którzy również mogą odgrywać istotną rolę z przenoszeniu choroby na noworodki.^{5,14}

W latach 1997 - 2000 zarejestrowano łącznie 29.134 przypadki krztuśca przy szacowanej zapadalności rocznie na poziomie 2,7 na 100.000 osób.¹⁴ Spośród 29.048 przypadków chorych, których wiek znano, 29% miało <1 roku, 12% miało od 1 do 4 lat, 10% było w wieku od 5 do 9 lat, 29% było w wieku od 10 do 19 lat, a 20% miało ≥ 20 lat.¹⁴ Średnia roczna zapadalność na krztusiec w latach 1997-2000 była najwyższa wśród noworodków <1 roku (55,5 przypadków na 100.000 osób) i niższa wśród dzieci w wieku od 1 do 4 lat (5,5), dzieci w wieku od 5 do 9 lat (3,6), osób w wieku od 10 do 19 lat (5,5) i osób w wieku ≥ 20 lat (0,8).¹⁴

Krztusiec nadal ma najpoważniejszy przebieg wśród noworodków. Spośród 7.203 przypadków krztuśca wśród noworodków w wieku <6 miesięcy w latach 1997-2000, 63% hospitalizowano, 12% miało zapalenie płuc, 1,4% miało jeden lub kilka ataków drgawek, 0,2% miało encefalopatię, a 0,8% zmarło.¹⁴

Skuteczność szczepionki Tripedia

Krztusiec

Celem oceny skuteczności ochronnej bezkomórkowego komponentu krztuścowego szczepionki Tripedia przeprowadzono dwa badania kliniczne. Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną przeprowadzone w Szwecji oceniało skuteczność po podaniu dwóch dawek komponentu krztuścowego u dzieci w wieku 5-11 miesięcy.¹⁸ Drugie badanie przeprowadzono w Niemczech z wykorzystaniem harmonogramu szczepień obejmującego trzy dawki szczepionki, celem oceny skuteczności ochronnej szczepionki Tripedia u młodszych noworodków.¹⁹

[kolejna strona]

W latach 1986-1987 w Szwecji przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne skuteczności dwóch szczepionek bezkomórkowych przeciwko krztuścowi BIKEN metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Jedną ze szczepionek była dwuskładnikowa szczepionka porównywalna do komponentu bezkomórkowego krztuśca zawartego w szczepionce Tripedia. W tym badaniu prospektywnym zastosowano standaryzowaną definicję przypadku oraz aktywną metodę oceny przypadku. W badaniu tym 1.389 dzieci w wieku 5-11 miesięcy (mediana 8,5 miesiąca) otrzymało dwie dawki bezkomórkowej szczepionki przeciwko krztuścowi w odstępie czasowym 7-13 tygodni, a 954 dzieci otrzymało produkt kontrolny placebo. W trakcie 15 miesięcy okresu kontrolnego rozpoczętego 30 dni po podaniu drugiej dawki, koklusz potwierdzony badaniem bakteriologicznym (w przypadku kaszlu trwającego dowolny okres czasu oraz pozytywnego posiewu w kierunku *B pertussis*) wystąpił u 40 osób otrzymujących placebo i 18 osób otrzymujących bezkomórkową szczepionkę przeciwko krztuścowi. Estymacja punktowa skuteczności ochronnej dwóch dawek szczepionki wynosiła 69% (95% CI; 47% do 82%) dla wszystkich przypadków krztuśca potwierdzonych posiewem przy kaszlu utrzymującym się co najmniej przez 1 dzień i 79% (95% CI; 57% do 90%) z zastosowaniem wtórnej definicji przypadku w przypadkach potwierdzonych posiewem przy kaszlu trwającym dłużej niż 30 dni.¹⁸ W ponownej analizie danych ze Szwecji, szacowana skuteczność wzrosła wraz z okresem utrzymywania się ataków kaszlu oraz w przypadku kiedy definicja przypadku obejmowała świsty oraz świsty plus co najmniej dziewięć ataków kaszlu dziennie.²⁰ Przy zastosowaniu definicji przypadku obejmującej ataki kaszlu trwające co najmniej 21 dni potwierdzone posiewem, szacowana skuteczność wynosi 81% (95% CI; 61% do 90%).²⁰

Przy zastosowaniu pasywnego systemu zgłoszeń, trwające trzy lata odślepione badanie kontrolne osób, które przyjęły placebo i szczepionkę wykazało skuteczność po badaniu w wysokości 77% (95% CI; 65% do 85%) dla wszystkich przypadków krztuśca potwierdzonych posiewem i skuteczność na poziomie 92% (95% CI; 84% do 96%) dla potwierdzonych posiewem przypadków kaszlu trwającego ponad 30 dni.²¹

W Niemczech przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne oceniające skuteczność szczepionki Tripedia.¹⁹ Badana zbiorowość obejmowała pacjentów 63 gabinetów pediatrycznych, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do szczepienia przeciwko krztuścowi i włączonych do badanych w wieku od 6 do 17 tygodni (rzeczywisty przedział wiekowy wynosił do 20 tygodni dla szczepionki adsorbowanej przeciwko anatoksynie błonicy i tężcowej (DT) do stosowania u dzieci). Zgodnie z wyborem rodziców niemowlętom podawano szczepionkę Tripedia lub pełnokomórkową szczepionkę DTP przeciwko krztuścowi (produkcji Chiron Behring, Niemcy [wcześniej Behringwerke]) w wieku około 3, 5 i 7 miesięcy, szczepionkę DT, lub nie podawano żadnej szczepionki. Przypadki krztuśca stwierdzano poprzez uzyskanie posiewu w kierunku *B pertussis* od wszystkich pacjentów w wieku od 2 do 24 miesięcy, którzy zgłosili się u lekarza z objawem kaszlu trwającego co najmniej przez 7 dni. Identyfikacji przewidywanych przypadków krztuśca dokonywali lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, przed którymi nie ukrywano statusu szczepienia pacjentów. Przypadki krztuśca potwierdzano dodatnim wynikiem posiewu od pacjenta lub dodatnim wynikiem posiewu od osób mających kontakt z pacjentem w domu. Okres utrzymywania się kaszlu u badanych pacjentów określano podczas wizyty u lekarza, telefonicznie lub podczas wizyty domowej 21-24 dni po pojawieniu się kaszlu.

Dla każdego przypadku dobrano cztery grupy kontrolne odpowiadające grupom badanych wiekiem obejmujące pacjentów tego samego gabinetu pediatrycznego. Dobór grup kontrolnych następował bez znajomości statusu szczepień jej członków. Fakt szczepienia (lub nieszczepienia) oraz liczbę dawek otrzymanych w przypadku każdego pacjenta chorego i każdego pacjenta z grupy kontrolnej określano według kart zdrowia.

W celu skorygowania potencjalnych zmiennych zakłócających, od pacjentów w wywiadzie gromadzono dane dotyczące płci, rasy, uczęszczania do żłobka, wizyt bilansowych, wizyt dzieci chorych, statusu szczepień przeciwko krztuścowi wśród rodzeństwa, wieku rodzeństwa, liczby rodzeństwa, uczęszczania przez rodzeństwo do żłobka oraz zatrudnienia rodziców. Dla badanej zbiorowości nie gromadzono danych dotyczących stosowania erytromycyny.

Do badania włączono łącznie 16.780 niemowląt, z których 74,6% otrzymało szczepionkę Tripedia, a 10,9%, 12,5% i 2,1% otrzymało odpowiednio pełnokomórkową szczepionkę DTP przeciwko krztuścowi, szczepionkę DT lub nie otrzymało żadnej szczepionki według nieprzypadkowego wyboru rodzica. Pobrano łącznie 11.017 posiewów w kierunku *B pertussis* i stwierdzono 140 przypadków krztuśca z zastosowaniem wstępnej definicji przypadku oznaczającej kaszel trwający ≥ 21 dni plus dodatni wynik posiewu w kierunku *B pertussis* lub u osoby mającej kontakt z pacjentem w domu, u której stwierdzono dodatni wynik posiewu w kierunku krztuśca. Spośród 140 przypadków, 130 zdiagnozowano na podstawie dodatniego wyniku posiewu od pacjenta a 10 na podstawie kontaktu z domownikami, u którego stwierdzono posiew dodatni. Dla 140 przypadków wybrano 543 członków grupy kontrolnej. Spośród 140 przypadków, 29 (20,7%) pacjentów otrzymało trzy dawki szczepionki Tripedia, 5 (3,6%) otrzymało dwie dawki szczepionki Tripedia, 44 (31,4%) otrzymało dwie lub trzy dawki szczepionki DT, 44 (31,4%) otrzymało jedną dawkę szczepionki Tripedia lub pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi, lub szczepionki DT, a 18 (13%) nie otrzymało żadnej szczepionki. Spośród 543 przypadków, 175 (32,2%) pacjentów otrzymało trzy dawki szczepionki Tripedia, 67 (12,3%) otrzymało dwie dawki szczepionki Tripedia, 45 (8,3%) otrzymało dwie lub trzy dawki szczepionki pełnokomórkowej DTP przeciwko krztuścowi, 73 (13,4%) otrzymało szczepionkę DT, 153 (28,2%) otrzymało jedną dawkę szczepionki Tripedia lub pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi, lub szczepionki DT, a 30 (5,5%) nie otrzymało żadnej szczepionki. Po skorygowaniu danych według wieku rodzeństwa, szczepienie rodzeństwa przeciwko krztuścowi według grup wiekowych, posiadania rodzeństwa uczęszczającego do żłobka, liczby rodzeństwa uczęszczającego do żłobka oraz status zatrudnienia ojca, skuteczność trzech dawek szczepionki Tripedia w porównaniu do skuteczności dwóch lub trzech dawek szczepionki DT wynosi 80% (95% CI; 59% do 90%).²

W badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 65 noworodków ze Stanów Zjednoczonych i 89 noworodków z Niemiec, jedną partię szczepionki Tripedia podawano w wieku 2, 4 i 6 miesięcy celem porównania odpowiedzi immunologicznej na PT i FHA. Badanie to wykazało, że noworodki ze Stanów Zjednoczonych i Niemiec otrzymały trzy dawki szczepionki Tripedia wykazały porównywalny poziom przeciwciał na te antygeny. Odsetek niemowląt wykazujących czterokrotny lub większy wzrost odpowiedzi przeciwciał również był porównywalny w obydwu grupach w odniesieniu do PT i FHA.²

Błonica

Skuteczność anatoksyny błonicy stosowanej w szczepionce Tripedia określono na podstawie badań immunogenności w porównaniu z korelatem serologicznym ochrony (0,01 jednostek antytoksyny/ml) określonym przez Panel Kontroli Szczepień przeciwko Bakteriom i Anatoksyn.¹⁰

Tężec

Skuteczność anatoksyny tężcowej stosowanej w szczepionce Tripedia określono na podstawie badań immunogenności w porównaniu z korelatem serologicznym ochrony (0,01 jednostek antytoksyny/ml) określonym przez Panel Kontroli Szczepień przeciwko Bakteriom i Anatoksyn.¹⁰

Szczepionka Tripedia skojarzona ze szczepionką ActHIB (szczepionka TriHIBit) poprzez odtworzenie

Badania kliniczne badały odpowiedź immunologiczną u dzieci w wieku 15 do 20 miesięcy w sytuacji kiedy szczepionka Tripedia była wykorzystywana do odtworzenia jednej liofilizowanej fiołki szczepionki ActHIB zawierającej jedną dawkę (szczepionka TriHIBit). Wszystkie dzieci, które otrzymały trzy dawki szczepionki skojarzonej przeciwko Haemophilus B [szczepionka ActHIB lub

HibTITER® (szczepionka zawierająca konjugat Haemophilus B, konjugat błonicy CRM197 produkowane przez Lederle Laboratories)] oraz trzy dawki pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi w wieku około 2, 4 i 6 miesięcy. Tabela 1 przedstawia odpowiedź na krztusiec w przypadku zastosowania szczepionki Tripedia do odtworzenia szczepionki ActHIB (szczepionka TriHIBit) w porównaniu z podaniem tych samych dwóch szczepionek na jednej wizycie jednak w różnych miejscach. U dzieci, które otrzymały szczepionki oddzielnie lub w skojarzeniu, 100% wygenerowało odpowiedź przeciwciał na komponent PRP ≥ 1.0 $\mu\text{g/ml}$.² Odpowiedzi na anatoksyny tężca i błonicy w obydwu grupach były porównywalne.²

[kolejna strona]

Strona 4 z 13

TABELA 1²

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA W DZIECI W WIEKU 15 DO 20 MIESIĘCY W PRZYPADKU SKOJARZENIA SZCZEPIONKI TRIPEDIA ZE SZCZEPIONKĄ ActHIB POPRZEZ ODTWORZENIE (SZCZEPIONKA TriHIBit) W PORÓWNANIU Z ODPOWIEDZIĄ W PRZYPADKU PODANIA SZCZEPIONEK ODREBNIĘ

GRUPA SZCZEPIEŃ N*	PRZED PODANIEM DAWKI		PO PODANIU DAWKI	
	Szczepionka TriHIBit 92-93	Odrębnie 102-103	Szczepionka TriHIBit 93	Odrębnie 98
Anty-PT				
GMT (ELISA jedn./ml)	26,30	24,56	471,00	363,90
% 4-krotnego wzrostu	–	–	87,0	85,7
Anty-PT				
GMT (CHO CELL)	33,48	31,78	806,70	701,60
% 4-krotnego wzrostu	–	–	92,3	90,6
Anty-FHA				
GMT (ELISA jedn./ml)	3,83	3,61	44,68	38,81
% 4-krotnego wzrostu	–	–	68,5**	80,6

* N = Liczba dzieci

** Istotność kliniczna różnicy wzrostu 4-krotnego przeciwciał anty-FHA obecnie nie jest znana.

Szczepionki podawane jednocześnie

W badaniu klinicznym niemowlęta ze Stanów Zjednoczonych otrzymały szczepionkę Tripedia, szczepionkę ActHIB i szczepionkę przeciwko zapaleniu wątroby typu B (rekombinowana) produkcji Merck & Co., Inc. jednocześnie w różnych miejscach oraz szczepionki OPV (żywa trójwalentna szczepionka przeciwko wirusowi polio) produkcji Lederle Laboratories. W jednej z grup badawczych podawano szczepionki Tripedia, ActHIB i OPV w wieku 2, 4 i 6 miesięcy a szczepionkę przeciwko zapaleniu wątroby typu B w wieku 2 i 4 miesięcy. Sto procent z 69 dzieci, które otrzymały szczepionkę Tripedia jednocześnie ze szczepionką ActHIB wykazało odpowiedź przeciwciał anty-PRP ≥ 1.0 $\mu\text{g/ml}$. Surowice z podgrupy 12 niemowląt, które otrzymały jednocześnie szczepionkę przeciwko zapaleniu wątroby typu B w wieku 2 i 4 miesięcy wykazały, że 93% z nich posiadało miano anty-HBs na poziomie ≥ 10 mIU/ml. Surowice z podgrupy 20 niemowląt, które otrzymały jednocześnie szczepionkę OPV w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, wykazały, że u 100% pojawiła się ochronna odpowiedź neutralizacyjna przeciwciał na wszystkie trzy rodzaje wirusa polio.

W badaniach klinicznych oceniających jednoczesne podanie szczepionki TriHIBit (szczepionka ActHIB odtworzona ze szczepionką Tripedia) ze szczepionką przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) produkcji Merck & Co. dzieciom w wieku 15 do 20 miesięcy, dane sugerują, że skojarzenie szczepionek nie wpływa na immunogeniczność szczepionki MMR. Ogólne poziomy serokonwersji

u dzieci, które otrzymały szczepionkę TriHIBit wynosiły 98% (46/47), 98% (42/43) i 96% (43/45) odpowiednio dla odry, świnki i różyczki.

Dane dotyczące jednoczesnego podania szczepionki Tripedia lub szczepionki TriHIBit (szczepionka ActHIB odtworzonej ze szczepionką Tripedia) ze szczepionką przeciwko ospie, inaktywowaną szczepionką przeciwko wirusowi polio (IPV) i szczepionką zawierającą konjugat pneumokokowy nie są dostępne.

WSKAZANIE I STOSOWANIE

Szczepionkę Tripedia zaleca się do aktywnego szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (kokluszowi) w serii pięciu dawek u noworodków i dzieci w wieku od 6 tygodni do 7 lat (przed siódmymi urodzinami). Z powodu znacznego ryzyka powikłań krztuśca u niemowląt gorąco zaleca się zakończenie pierwszej serii szczepień na wczesnym etapie życia (patrz punkt **DAWKOWANIE I PODANIE**).³

W przypadku odtwarzania szczepionki ActHIB ze szczepionką Tripedia (szczepionka TriHIBit), szczepionkę skojarzoną zaleca się w celu aktywnego szczepienia dzieci w wieku 15 do 18 miesięcy, które wcześniej były szczepione przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi trzeba dawkami albo pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi albo szczepionką Tripedia oraz trzema lub mniejszą liczbą dawek szczepionki ActHIB w pierwszym roku życia celem zapobiegania zachorowaniu na błonicę tężec, krztusiec oraz choroby inwazyjne wywołane *H influenzae* typ b.² (**Patrz ulotka dołączona do opakowania szczepionki ActHIB.**)

Dzieci z udokumentowanym krztuścem (tj. dodatnim wynikiem posiewu w kierunku *B pertussis* lub powiązaniem epidemiologicznym do przypadku dodatniego wyniku takiego posiewu) powinny dokończyć serię szczepień co najmniej szczepionką DT. Niektórzy eksperci zalecają włączenie też komponentu krztuśca (tj. podanie szczepionki DTaP). Pomimo faktu, że udokumentowane przechorowanie krztuśca prawdopodobnie daje odporność przeciwko krztuścowi, okres trwania takiego odporności nie jest znany.^{15,22}

Szczepionki Tripedia nie należy stosować w leczeniu zakażeń *B pertussis*, *C diphtheriae*, lub *C tetani*.

W przypadku konieczności immunizacji pasywnej w zakresie profilaktyki tężca lub leczenia błonicy, należy podać odpowiednio albo (ludzką) immunoglobulinę tężca (TIG) albo antytoksynę błonicy, wedle potrzeby.^{3,11} (Patrz punkt **DAWKOWANIE I PODANIE**.)

Jak w przypadku każdej szczepionki, zaszczepienie szczepionką Tripedia może nie zapewnić ochrony 100% osób.

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na dowolny składnik szczepionki jest przeciwwskazaniem do otrzymania szczepionki Tripedia (patrz punkt **OPIS**).¹⁵

Przeciwwskazaniem do podania szczepionki Tripedia jest wcześniejsza poważna reakcja alergiczna (np. wstrząs anafilaktyczny) pozostająca w związku czasowym z podaniem poprzedniej dawki tejże szczepionki lub dowolnego komponentu tej szczepionki, w tym na tiomersal lub żelatynę. Z powodu braku pewności, który ze składników szczepionki może ponosić odpowiedzialność za taką reakcję alergiczną, nie należy dalej szczepić szczepionkami zawierającymi dowolny z tych komponentów. Ewentualnie, osoby takie mogą zostać skierowane do alergologa celem oceny, czy należy rozważyć dalsze szczepienie.

[kolejna strona]

Strona 5 z 13

Dodatkowo, przeciwwskazaniem do podania jakiejkolwiek szczepionki zawierającej krztusiec, w tym szczepionki Tripedia są następujące zdarzenia.¹¹

- Encefalopatia (np. śpiączka, pogorszenie stanu świadomości, przedłużone ataki padaczkowe) występujące w ciągu 7 dni od podania poprzedniej dawki szczepionki zawierającej krztusiec, których nie da się przypisać innej dającej się określić przyczynie;
- Postępujące zaburzenia neurologiczne, w tym drgawki wczesnodziecięce, niekontrolowana padaczka czy postępująca encefalopatia. Szczepionki przeciwko krztuścowi nie należy podawać osobom cierpiącym na takie schorzenia do czasu ustalenia schematu leczenia i ustabilizowania się stanu chorego.

W przypadkach kiedy przeciwwskazane jest podawanie komponentu krztuścowego szczepionki, w kolejnych dawkach zalecanego kalendarza szczepień należy podawać szczepionkę DT.

OSTRZEŻENIA

Zatyczka fiolki zawiera suchą naturalną gumę lateksową, która może powodować reakcje alergiczne u osób uczulonych na lateks.

W przypadku wystąpienia dowolnego z poniższych zdarzeń w związku czasowym z podaniem pełnokomórkowej szczepionki DTP lub szczepionki zawierającej bezkomórkowy komponent krztuścowy, decyzja o podaniu kolejnej dawki szczepionki Tripedia lub jakiejkolwiek szczepionki zawierającej komponent krztuścowy powinna zostać podjęta po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka.^{15,23}

1. Temperatura $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ (105°F) w ciągu 8 godzin nie dająca się przypisać innego możliwej do określenia przyczynie.
2. Zapaść lub stan wstrząsopodobny (epizod hipotoniczno-hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin.
3. Nieutulony płacz trwający nieprzerwanie przez ≥ 3 godziny w ciągu 48 godzin.
4. Konwulsje z wystąpieniem lub bez pojawienia się gorączki w ciągu 3 dni.

W przypadku podjęcia decyzji o wstrzymaniu szczepienia komponentem krztuścowym, należy kontynuować szczepienie szczepionką DT.³

W przypadku wystąpienia zespołu Guillain-Barrégo w ciągu 6 tygodni od podania poprzedniej dawki szczepionki zawierającej anatoksynę tężcową, decyzja o podaniu kolejnej dawki szczepionki Tripedia lub jakiejkolwiek szczepionki zawierającej anatoksynę tężcową powinna zostać podjęta po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka.¹¹

Z uwagi na ryzyko krwotoku nie należy podawać szczepionki Tripedia noworodkom i dzieciom cierpiącym na jakiegokolwiek zaburzenia krzepnięcia, w tym na trombocytopenię, która jest przeciwwskazaniem do wstrzyknięć domięśniowych, lub dzieci w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego, do czasu kiedy potencjalne korzyści będą wyraźnie przewyższać ryzyko podania szczepionki. W przypadku podjęcia decyzji o podaniu szczepionki Tripedia u takich niemowląt i dzieci, należy ją podawać z zachowaniem ostrożności po podjęciu kroków zapobiegających ryzyku wystąpienia krwawienia lub tworzenia się krwiaków po wstrzyknięciu.

Wystąpienie w wywiadzie rodzinnym ataków drgawek lub innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego nie jest przeciwwskazaniem do podania szczepionki przeciwko krztuścowi.^{3,11,15,23}

W przypadku niemowląt i dzieci, u których ryzyko wystąpienia ataków drgawek jest wyższe niż dla ogółu populacji, w chwili szczepienia szczepionką zawierającą bezkomórkowy komponent krztuścowy (w tym szczepionką Tripedia) można podać odpowiedni środek przeciwgorączkowy a w przypadającym po szczepieniu okresie 24 godzin zalecane jest podawanie zalecanej dawki zgodnie z odpowiednią ulotką w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia gorączki po szczepieniu.^{11,15}

Komisja Instytutu Medycyny (Institute of Medicine - IOM) doszła do wniosku, że dowody są zgodne ze związkiem przyczynowym pomiędzy pełnokomórkową szczepionką DTP przeciwko krztuścowi a ostrymi chorobami neurologicznymi, a w szczególnych okolicznościach pomiędzy pełnokomórkową

szczepionką DTP przeciwko krztuścowi a przewlekłymi chorobami neurologicznymi w kontekście raportu National Childhood Encephalopathy Study (NCES).^{24,25} Jednakże komisja IOM doszła do wniosku, że dostępne dowody nie są wystarczające by wskazać czy szczepionka pełnokomórkowa DTP przeciwko krztuścowi zwiększa ogólne ryzyko wystąpienia przewlekłych chorób neurologicznych.²⁵

Decyzja o podaniu szczepionki zawierającej komponent krztuścowy dzieciom z ustabilizowanymi zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego musi zostać podjęta przez lekarza indywidualnie, z uwzględnieniem wszystkich istotnych czynników oraz po rozważeniu potencjalnego ryzyka i korzyści podania danej szczepionki danej osobie. Komisja Doradcza ds. Szczepień (Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP) oraz Komisja ds. Chorób Zakaźnych Amerykańskiej Akademii Pediatrii (Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics - AAP) wydały odpowiednie wytyczne dotyczące takich dzieci^{15,22,23} Rodzica lub opiekuna należy poinformować o potencjalnie zwiększonym ryzyku (patrz punkt **ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, Informacje dla pacjentów otrzymujących szczepionkę oraz rodziców lub opiekunów**).

ACIP opublikowała wytyczne dotyczące szczepienia osób, u których w krótkim czasie przed szczepieniem wystąpiła choroba i osób z ostrą infekcją.¹¹

Za wyjątkiem odtworzenia szczepionki Tripedia ze szczepionką ActHIB celem podania ich w czwartej dawce dzieciom w wieku 15-18 miesięcy, szczepionki Tripedia nie należy podawać w skojarzeniu poprzez odtworzenie z jakąkolwiek inną szczepionką (patrz punkt **ŚRODKI OSTROŻNOŚCI podpunkt Interakcje z innymi lekami).**

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Ogólne

Świadczeniodawca usług zdrowotnych musi zachować ostrożność w zakresie właściwego korzystania z danej szczepionki.

NATYCHMIAST POWINIEN BYĆ DOSTĘPNY ZASTRZYK Z EPINEFRYNY (1:1.000) I INNE ODPOWIEDNIE CZYNNIKI I SPRZĘT NA WYPADEK WYSTĄPIENIA OSTREJ REAKCJI ANAFILAKTYCZNEJ NA DOWOLNY SKŁADNIK SZCZEPIONKI.

Przed podaniem jakiegokolwiek szczepionki należy podjąć wszelkie znane środki ostrożności mające na celu zapobieżenie wystąpieniu działań niepożądanych. Lekarz powinien posiadać aktualną wiedzę i znajomość literatury w zakresie podawania danej szczepionki, w tym charakteru działań niepożądanych jakie mogą wystąpić po jej podaniu. Należy przeanalizować wywiad medyczny pacjenta pod kątem możliwej wrażliwości i wcześniejszych działań niepożądanych związanych z daną szczepionką lub szczepionkami podobnymi, możliwej wrażliwości na suchą naturalną gumę lateksową (patrz punkt **OSTRZEŻENIA**), wywiad dotyczący wcześniejszych szczepień oraz aktualny stan zdrowia (patrz punkt **PRZECIWWSKAZANIA**).

W przypadku osób, u których stosowana jest immunosupresja, możliwe jest nieotrzymanie oczekiwanej odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Tripedia. Szczepionka Tripedia nie jest przeciwwskazana u osób zakażonych wirusem HIV.^{11,26}

[kolejna strona]

Strona 6 z 13

Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia by wstrzyknięcie nie dostało się do naczyń krwionośnych.

Dla każdego pacjenta należy stosować odrębne jałowe strzykawki i igły lub jałowy zestaw jednorazowy celem uniknięcia przeniesienia pomiędzy kolejnymi osobami zakażeń przenoszonych przez kontakt z krwią. Igieł nie należy ponownie osłaniać ale należy je wyrzucać zgodnie

z wytycznymi dotyczącymi odpadów stanowiących zagrożenie biologiczne.

Informacje dla pacjentów otrzymujących szczepionkę oraz rodziców lub opiekunów

Przed podaniem szczepionki, personel ośrodka służby zdrowia powinien poinformować rodzica, opiekuna lub inną dorosłą osobę odpowiedzialną za dziecko o korzyściach i ryzyku związanych z podaniem szczepionki oraz o znaczeniu zakończenia serii szczepień, za wyjątkiem sytuacji wystąpienia przeciwwskazania do dalszych szczepień. (Patrz punkty **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** i **OSTRZEŻENIA**)

Lekarz powinien poinformować rodziców lub opiekunów o możliwości wystąpienia działań niepożądanych w związku czasowym z podaniem szczepionki Tripedia lub innych szczepionek zawierających podobne komponenty. Świadczeniodawca usług medycznych powinien przedstawić wymagane Krajową Ustawą z 1986 r. o Uszkodzeniach Poszczepiennych Dzieci (National Childhood Vaccine Injury Act) Oświadczenia Informacyjne dot. Szczepień (Vaccine Information Statement - VIS), jakie należy przedstawić przy każdym szczepieniu. Rodzice lub opiekunowie powinni zostać poinstruowani o konieczności zgłaszania wszelkich działań niepożądanych w swojej placówce służby zdrowia.

NIEZWYKLE WAŻNE JEST BY W CHWILI POJAWIENIA SIĘ Z DZIECKIEM NA WIZYCIE CELEM PODANIA KOLEJNEJ DAWKI DANEJ SERII SZCZEPIEŃ PRZEPROWADZIĆ Z RODZICEM WYWIAD DOTYCZĄCY WYSTĄPIENIA JAKICHKOLWIEK OBJAWÓW I/LUB OZNAK WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PO PODANIU POPRZEDNIEJ DAWKI TEJŻE SZCZEPIONKI (PATRZ CZĘŚCI PRZECIWWSKAZANIA I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE).

Zdarzenia niepożądane występujące po szczepieniu powinny zostać zgłoszone przez pracowników służby zdrowia w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (Vaccine Adverse Events Reporting System - VAERS). (Patrz punkt **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**, podpunkt **Zgłaszanie działań niepożądanych.**)

Interakcje z lekami

Za wyjątkiem skojarzenia szczepionki Tripedia ze szczepionką ActHIB (szczepionka TriHIBit), szczepionki Tripedia nie należy podawać w skojarzeniu poprzez odtworzenie z jakąkolwiek inną szczepionką. Z uwagi na fakt, że przeprowadzone niedawno badania kliniczne u noworodków w wieku poniżej 15 miesięcy wskazały, że skojarzenie szczepionki Tripedia ze szczepionką ActHIB (szczepionka TriHIBit) może powodować słabszą odpowiedź immunologiczną na komponent szczepionki Hib w porównaniu ze szczepionką ActHIB podawaną odrębnie, skojarzenie to **NIE** powinno być stosowane u niemowląt na potrzeby podania trzech pierwszych dawek. Szczepionka Tripedia skojarzona ze szczepionką ActHIB (szczepionka TriHIBit) poprzez odtworzenie może być wykorzystywana jako dawka przypominająca w wieku 15-18 miesięcy.

Informacje dotyczące jednoczesnego podania szczepionki Tripedia z innymi szczepionkami przedstawiono w punktach **FARMAKOLOGIA KLINICZNA** i **DAWKOWANIE I PODANIE**. Leczenie immunosupresyjne, w tym naświetlania, stosowanie antymetabolitów, czynników alkilujących, leków cytotoksycznych i kortykosterydów (stosowanych w dawkach wyższych niż fizjologiczne) może ograniczać odpowiedź immunologiczną na szczepienie.^{11,26}

Jeśli szczepionkę Tripedia podano osobie poddawanej leczeniu immunosupresyjnemu, osobie, której w krótkim czasie przed szczepieniem podano zastrzyk zawierający immunoglobuliny lub osobie cierpiącej na zaburzenia deficytu odporności, możliwe nie uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej.

Karcynogenność, mutagenność, zaburzenia płodności

Szczepionka Tripedia nie była badana pod kątem potencjalnej karcynogenności, mutagenności lub zaburzeń płodności.

Ciąża kategoria C

Dla szczepionki Tripedia nie przeprowadzono badań wpływu na rozrodczość u zwierząt. Nie wiadomo czy szczepionka Tripedia może powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania jej kobiecie w ciąży, ani też czy może wpływać negatywnie na rozrodczość. Szczepionka Tripedia nie jest wskazana do stosowania u kobiet w wieku reprodukcyjnym.

Stosowanie u dzieci

NIE USTALONO BEZPIECZEŃSTWA ANI SKUTECZNOŚCI SZCZEPIONKI TRIPEDIA U NIEMOWLĄT W WIEKU PONIŻEJ SZEŚCIU TYGODNI. (PATRZ PUNKT DAWKOWANIE I PODANIE.)

SZCZEPIONKA TA NIE JEST ZALECANA DLA OSÓB W WIEKU POWYŻEJ 7 LAT. U osób w wieku powyżej 7 lat należy stosować adsorbowaną szczepionkę przeciwko anatoksynie błonicy i tężcowej do stosowania u dorosłych (Td).

Stosowanie u osób starszych

Szczepionka Tripedia nie jest wskazana do stosowania u osób starszych.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Ponad 3.000 niemowląt w Stanach Zjednoczonych i 12.000 niemowląt w Niemczech otrzymało co najmniej jedną dawkę szczepionki Tripedia w ramach podstawowego kalendarza szczepień w badaniach klinicznych prowadzonych przez sponsora i Krajowy Instytut Zdrowia (National Institute of Health - NIH). Podgrupę ponad 1.000 dzieci w Niemczech i w Stanach Zjednoczonych obserwowano pod kątem działań niepożądanych do czasu podania czwartej kolejnej dawki szczepionki Tripedia. Podgrupę 580 dzieci w Niemczech i w Stanach Zjednoczonych obserwowano pod kątem działań niepożądanych do czasu podania piątek kolejnej dawki szczepionki Tripedia.

Ponad 400 dzieci, które otrzymały pełnokomórkową szczepionkę DTP przeciwko krztuścowi przebadano pod kątem działań niepożądanych po podaniu dawki przypominającej szczepionki Tripedia w wieku 15-20 miesięcy.

W badaniu komparatywnym prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby w Stanach Zjednoczonych, 673 niemowlęta w sposób randomizowany podzielono na grupy, które otrzymały albo trzy dawki szczepionki Tripedia albo pełnokomórkową szczepionkę DTP przeciwko krztuścowi produkcji Sanofi Pasteur Inc. (**TABELA 2**).² Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa dla 672 niemowląt, w tym 505 niemowląt, które otrzymały szczepionkę Tripedia i 167 niemowląt, które otrzymały pełnokomórkową szczepionkę DTP przeciwko krztuścowi. Po podaniu wszystkich trzech dawek, liczba zgłaszanych odczynów miejscowych, temperatury powyżej 38,5°C (>101°F), drażliwości, senności i jadłowstrętu w przypadku dzieci, które otrzymały szczepionkę Tripedia była znacznie niższa. Liczba działań niepożądanych zasadniczo osiągała szczyt w ciągu pierwszych 24 godzin oraz znacznie malała w ciągu kolejnych dwóch dni.^{2,27,28}

[kolejna strona]

Strona 7 z 13

TABELA 2²

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE POJAWIAJĄCE SIĘ W CIĄGU 72 GODZIN PO PODANIU TRZECH PIERWSZYCH DAWEK SZCZEPIONKI TRIPEDIA LUB PEŁNOKOMÓRKOWEJ SZCZEPIONKI DTP PRZECIWKO KRZTUŚCOWI PODANEJ NIEMOWLĘTOM W WIEKU 2 DO 6 MIESIĘCY

ZDARZENIE	CZĘSTOTLIWOŚĆ					
	% DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH NA SZCZEPIONKĘ TRIPEDIA			% DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH NA PEŁNOKOMÓRKOWĄ SZCZEPIONKĘ DTP PRZECIWKO KRZTUŚCOWI		
	Dawka 1	Dawka 2	Dawka 3	Dawka 1	Dawka 2	Dawka 3
Liczba noworodków†	505	499	490	167	159	152
Miejscowe						
Rumień*	9,0	9,8	16,9	28,3	32,9	32,9
Rumień >1"*	1,2	1,8	2,2	7,8	8,4	7,4
Obrzęk*	6,4	4,5	6,5	28,3	23,9	27,5
Obrzęk >1"*	1,4	0,6	1,0	12,7	11,0	11,4
Tkliwość*	11,8	6,7	7,1	50,6	44,2	42,6
Układowe						
Temperatura >38,5°C (>101°F) (mierzona w odbycie)*	0,4	1,6	3,5	3,6	7,5	11,2
Drażliwość*	35,3	30,1	27,1	72,9	71,8	57,7
Senność*	39,4	17,6	15,9	59,6	45,2	25,5
Jadłowstręt*	6,0	5,3	5,7	26,5	20,0	18,8
Wymioty	6,0**	5,5	3,7	10,8	7,1	2,7
Płacz o wysokim tonie	2,4	1,0	1,4	10,8	5,8	3,4
Ciągły płacz	0,2	0,2	0,8	3,0	1,3	2,0

* p <0,01 w porównaniu do pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi dla wszystkich dawek.

* p <0,05 w porównaniu do pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi.

† W przypadku niektórych działań niepożądanych dla niewielkiej liczby niemowląt nie były dostępne dane.

Dane dotyczące działań niepożądanych w Tabelach 2-9 gromadzono aktywnie z wykorzystaniem dzienników pacjenta, telefonicznych rozmów kontrolnych i/lub w formie zadawania rodzicom pytań podczas wizyt w przychodni. Wszystkie dane zapisywano na standaryzowanych kartach obserwacji klinicznej.

Podobne zmniejszenie liczby działań niepożądanych zaobserwowanych w randomizowanym badaniu komparatywnym metodą podwójnej ślepej próby prowadzonym w Stanach Zjednoczonych przez NIH, w którym szczepionkę Tripedia porównywano z pełnokomórkową szczepionką DTP przeciwko krztuścowi produkcji Lederle Laboratories (**TABELA 3**).²⁹ Każdy punkt zawarty w Tabeli 3 stanowi zestawienie częstotliwości występowania działań niepożądanych po dowolnej z dawek podstawowego kalendarza szczepień. Miejscowe działania niepożądane, w tym ból, rumień, obrzęk, jak również działania układowe takie jak gorączka, jadłowstręt, wymioty, senność i marudzenie pojawiały się po każdej z trzech dawek podstawowych szczepień.

TABELA 3²⁹

ODSETEK NIEMOWLĄT, U KTÓRYCH ZGŁOSZONO WSKAZANE DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE DO TRZECIEGO WIECZORA PO DOWOLNEJ Z TRZECH PIERWSZYCH DAWEK SZCZEPIONKI TRIPEDIA LUB PEŁNOKOMÓRKOWEJ SZCZEPIONKI DTP PRZECIWKO KRZTUŚCOWI

	N¶	RUMIEŃ	OBRZEK	BÓL†	GORĄCZKA* >38,5°C (>101°F)	JADŁO- WSTRĘT	WYMIOTY	SENNOŚĆ	MARUDZENIE‡
Szczepionka Tripedia	135	32,6**	20,0**	9,6**	5,2**	22,2**	7,4	41,5**	19,3**
Pełnokomórkowa Szczepionka DTP przeciwko krztuścowi	371	72,7	60,9	40,2	15,9	35,0	13,7	62,0	41,5

* Temperatura mierzona w odbycie

* p <0,01 w porównaniu do pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi.

† Umiarkowany lub poważny = płacz lub protest na dotyk lub poruszanie nogą.

‡ Umiarkowane lub poważne = długotrwały lub utrzymujący się płacz nie dający się uspokoić i odmowa zabawy.

¶ N = Liczba noworodków

W wielośrodkowym badaniu prowadzonym przez NIH w Stanach Zjednoczonych, częstość występowania działań niepożądanych po każdej dawce u dzieci, które otrzymały jedynie szczepionkę Tripedia przedstawiono w Tabeli 4.2,29-31 Spośród 135 noworodków, które otrzymały szczepionkę Tripedia w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, podgrupa 82 otrzymała czwartą dawkę szczepionki Tripedia, a podgrupa 18 otrzymała piątą dawkę szczepionki Tripedia Zaobserwowano tendencję w kierunku podwyższonej częstości występowania zaczerwienienia i opuchlizny wraz z kolejnymi dawkami.

[kolejna strona]

Strona 8 z 13

TABELA 4^{2,29-31}

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE (%) WYSTĘPUJĄCE W CIĄGU 72 GODZIN OD PODANIA DAWKI 1 DO 5 SZCZEPIONKI TRIPEDIA U DZIECI, KTÓRE OTRZYMAŁY WSZYSTKIE DAWKI SZCZEPIONKI TRIPEDIA

ZDARZENIE	PODSTAWOWE (N = 135 NIEMOWLĄT)			PRZYPOMINAJĄCE (N = 82 DZIECI) (N = 18 DZIECI)	
	DAWKA 1 2 miesiące	DAWKA 2 4 miesiące	DAWKA 3 6 miesięcy	DAWKA 4 15 do 20 miesięcy	DAWKA 5 4 do 6 lat
Miejscowe					
Zaczerwienienie					
Dowolne	12,6	12,7	19,1	17,1	33,3
> 20 mm	2,2	0	3,8	Nie dot.‡	22,2‡
Obrzęk					
Dowolny	8,8	8,2	10,7	15,9	27,8
> 20 mm	0,7	0,7	3,1	Nie dot.‡	16,7‡
Ból*	8,1	3,7	2,3	7,3	11,1
Układowe					
Temperatura > 38,5°C (>101°F)†	0,7	1,4	3,1	2,4	5,6
Jadłowstręt	8,1	9,7	9,9	8,5	0
Wymioty	5,2	1,5	2,3	2,4	0
Senność	28,9	17,9	4,6	6,1	5,6
Drażliwość**	8,1	7,4	7,6	3,7	0

* Umiarkowany lub poważny = płacz lub protest na dotyk lub poruszanie kończyną.

** Umiarkowane lub poważne = długotrwały lub utrzymujący się płacz nie dający się uspokoić i odmowa zabawy.

† Temperatura mierzona w odbyciu w odniesieniu do serii podstawowej, temperatura mierzona w ustach w przypadku dawki 4 i dawki 5. W przypadku dawki 5 zgłaszana $\geq 37,8^{\circ}\text{F}$ ($\geq 100,1^{\circ}\text{F}$).

‡ Po podaniu dawki 4, dane dotyczące odsetka przypadków zaczerwienienia lub obrzęku > 20 mm nie są dostępne; po podaniu dawki 4, 1,2% pacjentów miało zaczerwienienie > 20 mm, a 3,8% obrzęk > 20 mm.³⁰ Po podaniu dawki 5 u 5,6% dzieci pojawiło się zaczerwienienie > 20 mm, a u żadnego nie pojawił się obrzęk wielkości powyżej 50 mm.³¹

Podgrupa dzieci, które brały udział w Niemieckim badaniu skuteczności szczepionki zaszczepiono czwartą kolejną dawką szczepionki Tripedia w ramach badania I92-2923-01 (TABELA 5). Dane dotyczące częstości występowania miejscowych i układowych działań niepożądanych w okresie 72 godzin po zaszczepieniu zaczerpnięto z dzienników przekazanych rodzicom w chwili szczepienia i przesyłanych badaczowi pocztą.

TABELA 5²

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH W CIĄGU TRZECH DNI OD PODANIA SZCZEPIONKI TRIPEDIA U DZIECI W WIEKU 15 DO 18 MIESIĘCY, KTÓRE WCZEŚNIEJ OTRZYMAŁY TRZY DAWKI SZCZEPIONKI TRIPEDIA

Zdarzenie	Badanie I92-2923-01* 4-ta dawka, 1.010 pacjentów
Miejscowe działania niepożądane	
Dowolne	481/1008 (47,7%)
Zaczerwienienie	
Dowolnej wielkości	390/1007 (38,7%)
<2,5 cm	257/1007 (25,5%)
>2,5 cm	133/1002 (13,3%)
Obrzęk, dowolnej wielkości	218/1004 (21,7%)
Ból	214/1002 (21,4%)
Układowe działania niepożądane	
Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ($>100,4^{\circ}\text{F}$)**	242/968 (25%)
Drażliwość	250/1005 (24,9%)
Utrata apetytu	146/1003 (14,6%)
Nieutulony płacz > 3 godzin	8/1005 (0,8%)

* Podgrupa 12.514 pacjentów, którzy otrzymali trzy dawki szczepionki Tripedia w niemieckim badaniu kontrolnym skuteczności szczepionki przeprowadzonym w Niemczech.

** Temperatuty mierzone w ustach.

W otwartym badaniu prowadzonym w Stanach Zjednoczonych dostępne są dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w wieku 15 do 20 miesięcy, które wcześniej otrzymały trzy dawki szczepionki Tripedia (n=109) lub pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi (n=30).³² Odsetek działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 6.

[kolejna strona]

Strona 9 z 13

TABELA 6^{2,32}

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE (%) WYSTĘPUJĄCE W CIĄGU 72 GODZIN PO SZCZEPIENIU SZCZEPIONKĄ TRIPEDIA U DZIECI W WIEKU 15 DO 20 MIESIĘCY,

KTÓRE WCZEŚNIEJ OTRZYMAŁY TRZY DAWKI SZCZEPIONKI TRIPEDIA LUB TRZY DAWKI PEŁNOKOMÓRKOWEJ SZCZEPIONKI DTP PRZECIWKO KRZTUŚCOWI

	N*	RUMIEŃ ≥2,54 CM (≥1 CAL)	OBRZEK ≥2,54 CM (≥1 CAL)	BÓL	TEMPERATURA ≥38,5°C (≥101°F)**	DRAŻLIWOŚĆ
Wcześniej szczepionka Tripedia	109	30,3	29,4	19,3	5,5	19,3
Wcześniej pełnokomórkowa szczepionka DTP przeciwko krztuścowi	30	23,3	20,0	10,3	3,3	13,3

* N = Liczba dzieci

** Temperatuty mierzone w odbycie.

Częstość występowania działań niepożądanych po piątej kolejnej dawce szczepionki Tripedia podawanej w Niemczech dzieciom w wieku 4 do 6 lat przedstawiono w Tabeli 7. Rzeczone badanie nad piątą dawką było otwartym badaniem, w którym brało udział 580 pacjentów z 24 ośrodków. Pacjenci ci byli rekrutowani do badania spośród pacjentów, którzy brali udział w badaniu kliniczno-kontrolnym skuteczności szczepionki Tripedia, w którym trzy dawki szczepionki Tripedia otrzymało ponad 12.000 niemowląt. W badaniu nad piątą dawką, informacje na temat miejscowych i układowych działań niepożądanych gromadzono na formularzach dzienników dla 3 dni po szczepieniu w odniesieniu do wszystkich pacjentów, oraz przez 14 dni po szczepieniu w podgrupie 241 pacjentów. W odniesieniu do 490 pacjentów, rzeczywista wielkość miejscowych działań >5 cm według pomiarów rodziców również została udokumentowana na formularzu dziennika. Miejscowe działania niepożądane, w tym te o średnicy ≥11 cm, co do zasady pojawiały się w ciągu trzech dni po szczepieniu i zazwyczaj zanikały w ciągu pięciu dni. U trzech pacjentów miejscowe działania niepożądane utrzymywały się ponad 21 dni - u jednego pacjenta opuchlizna utrzymywała się przez 25 dni, u jednego zaczerwienienie utrzymywało się przez 26 dni, a u jednego przez 28 dni. U dwudziestu ośmiu (4,8%) z 580 pacjentów wystąpiło zaczerwienienie i/lub obrzęk, które wymagały konsultacji lekarskiej. Nie zgłoszono przypadków trwałych następstw związanych z jakimkolwiek miejscowym działaniem niepożądanym. U trzydziestu dwóch z 490 pacjentów (6,5%) pojawił się obrzęk wielkości ≥11 cm, w tym 14 pacjentów (2,9%) zgłosiło obrzęk całego ramienia. Obrzęk całego ramienia był specyficznym nieoczekiwanym działaniem niepożądanym. Spośród 32 pacjentów, którzy zgłosili obrzęk ≥11 cm, 19 zgłaszało również ból, u 30 pojawiło się zaczerwienienie a u 2 temperatura >38°C. We wszystkich przypadkach obrzęk ≥11 cm ustąpił samoistnie bez leczenia, za wyjątkiem kilku pacjentów, u których zastosowano leczenie okładami chłodzącymi. Pacjenci w badaniu nad piątą dawką szczepionki niekoniecznie stanowią podgrupę 1.010 dzieci z Niemiec, dla których dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa po czwartej dawce szczepionki Tripedia (TABELA 5). Jednakże, dzieci rekrutowano do badania nad zarówno czwartą jak i piątą dawką spośród pacjentów biorących udział w Niemieckim badaniu kliniczno-kontrolnym. Dostępne z tych badań dane wskazują wzrost częstości i nasilenia miejscowych działań niepożądanych po piątej kolejnej dawce szczepionki Tripedia w porównaniu do dawki czwartej.² Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa od 96 dzieci ze Stanów Zjednoczonych, które otrzymały piątą dawkę szczepionki Tripedia po otrzymaniu wcześniej czterech dawek szczepionki Tripedia lub szczepionki Tripedia w skojarzeniu ze szczepionką ActHIB (szczepionka TriHIBit) również wykazały wzrost częstości i nasilenia miejscowych działań niepożądanych po podaniu piątej dawki szczepionki w porównaniu z pierwszymi trzema dawkami.²

TABELA 7^{2,29-31}

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE (%) WYSTĘPUJĄCE W CIĄGU 72 GODZIN OD PODANIA PIĄTEJ DAWKI SZCZEPIONKI* U DZIECI W WIEKU 4 DO 6 LAT, KTÓRE WCZEŚNIEJ

OTRZYMAŁY CZTERY DAWKI SZCZEPIONKI TRIPEDIA**

ZDARZENIE	PROCENT† (N = 490-580)
Miejscowe	
Zaczerwienienie (dowolne)	59,8
>5,0 cm	31,0
>11,0 cm	6,1
Obrzęk (dowolny)	61,4
>5,0 cm	25,0
>11,0 cm	6,5
Ból/Tkliwość‡	20,5
Układowe	
Temperatura > 38°C (>100,4°F)¶	3,8
Utrata apetytu	7,3
Wymioty	2,2
Senność	15,5
Marudzenie§	5,9

* Uwaga: jedno dziecko naruszało protokół prowadzenia badań ponieważ wcześniej otrzymało cztery dawki pełnokomórkowej szczepionki DTP.

** Pacjenci ci stanowią podgrupę 12.514 pacjentów, którzy otrzymali trzy dawki szczepionki Tripedia w niemieckim badaniu kontrolnym skuteczności szczepionki przeprowadzonym w Niemczech.

† Dane dotyczące zaczerwienienia ≥ 11 cm i obrzęku ≥ 11 cm dostępne są dla 490 pacjentów, a dane dotyczące pozostałych działań niepożądanych dostępne są dla 580 pacjentów.

‡ Umiarkowany lub poważny = płacz lub protest w razie dotyku lub płacz w przypadku poruszania ramieniem.

¶ Temperaturo mierzone w ustach.

§ Umiarkowane lub poważne = utrzymująca się drażliwość, okazjonalny płacz i odmowa zabawy lub utrzymująca się drażliwość, częsty płacz, leżenie.

[kolejna strona]

Strona 10 z 13

Tabela 8 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych u 372 dzieci ze Stanów Zjednoczonych, które otrzymały szczepionkę Tripedia w wieku 15 do 20 miesięcy oraz 20 dzieci ze Stanów Zjednoczonych, które otrzymały szczepionkę Tripedia w wieku 4 do 6 lat w badaniu prowadzonym w latach 1989-1990. Dzieci te otrzymały wcześniej trzy lub cztery dawki pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi w wieku około 2, 4, 6 i 18 miesięcy.²

TABELA 8 ^{2,29-31}

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE (%) WYSTĘPUJĄCE W CIĄGU 72 GODZIN OD PODANIA SZCZEPIONKI TRIPEDIA W WIEKU 15 DO 20 MIESIĘCY I W WIEKU 4 DO 6 LAT U DZIECI, KTÓRE OTRZYMAŁY WCZEŚNIEJ TRZY LUB CZTERY DAWKI PEŁNOKOMÓRKOWEJ SZCZEPIONKI DTP PRZECIWKO KRZTUŚCOWI

ZDARZENIE	15 DO 20 MIESIĘCY, TRZY WCZEŚNIEJSZE DAWKI PEŁNOKOMÓRKOWEJ SZCZEPIONKI DTP PRZECIWKO KRZTUŚCOWI, % DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH (N = 372 DZIECI)	4 DO 6 LAT, CZTERY WCZEŚNIEJSZE DAWKI PEŁNOKOMÓRKOWEJ SZCZEPIONKĘ DTP PRZECIWKO KRZTUŚCOWI, % DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH (N = 240 DZIECI)
Miejscowe		
Rumień*	18,3	31,3
Obrzęk**	10,8	27,9
Tkliwość	14,2	46,2
Układowe		
Temperatura > 38,5°C (>101°F)†	4,7	4,8
Biegunka	6,3	0,8
Wymioty	2,2	1,7
Jadłowstręt	7,8	5,4
Senność	12,4	15,0
Drażliwość	21,2	15,8
Nietypowy płacz o wysokim tonie	1,1	NIE DOT.

* Obejmuje wszystkie przypadki rumienia.

** Obejmuje wszystkie przypadki obrzęku. Nie dot. Nie gromadzono danych w tej grupie wiekowej.

† Temperatura mierzona w odbycie w przypadku dzieci w wieku 15 do 20 miesięcy, i w ustach w przypadku dzieci w wieku 4 do 6 lat.

W sytuacjach kiedy szczepionka Tripedia była stosowana do odtworzenia szczepionki ActHIB (szczepionka TriHIBit) i podawana dzieciom w wieku 15 do 20 miesięcy, które otrzymały wcześniej trzy dawki pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi, profil układowych działań niepożądanych był porównywalny z tym pojawiającym się w przypadku podania tych dwóch szczepionek odrębnie. Zaobserwowano wzrost odsetka łagodnych miejscowych działań niepożądanych w ciągu 24 godzin od szczepienia w porównaniu do oddzielnego podania szczepionki Tripedia i szczepionki ActHIB. Jednakże, odsetek miejscowych działań niepożądanych w przypadku skojarzenia szczepionek był porównywalny biorąc pod uwagę działania obserwowane w miejscu podania szczepionki ActHIB.2 (*Patrz ulotka dołączona do opakowania szczepionki ActHIB.*)

Wyniki otwartego badania klinicznego bez grupy kontrolnej wśród 2.457 dzieci ze Stanów Zjednoczonych mającego na celu zbadanie mniej powszechnych i poważniejszych działań niepożądanych po podaniu trzech dawek szczepionki Tripedia w ramach szczepień podstawowych przedstawiono w Tabeli 9. Dane gromadzono w wywiadach z rodzicami przeprowadzanych podczas kolejnych wizyt szczepiennych, tabeli kontrolnej oraz rozmowach telefonicznych z rodzicami 60 dni po podaniu trzeciej dawki.

TABELA 9²

**ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE UMIARKOWANIE POWAŻNE WYSTĘPUJĄCE W CIĄGU
48 GODZIN PO SZCZEPIENIU SZCZEPIONKĄ TRIPEDIA W WIEKU 2, 4 LUB 6
MIESIĘCY (N = 7.102 DAWEK)**

ZDARZENIE	LICZBA	ODSETEK/1.000 DAWEK
Temperatura $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ($\geq 105^{\circ}\text{F}$)	2	0,28
Epizod hipotoniczno-hiporeaktywny,	1	0,14
Ciągły płacz ≥ 3 godzin	4	0,56
Drgawki*	0	0

* Jeden atak drgawek odnotowano w okresie od 48 do 72 godzin.

Częstość występowania poważniejszych i mniej powszechnych działań niepożądanych w porównaniu do tych przedstawionych w Tabeli 9 aktualnie nie jest znana.

W niemieckim badaniu kontrolnym skuteczności szczepionki, w którym brało udział 16.780 noworodków, z których 12.514 otrzymało 41.615 dawek szczepionki Tripedia, odsetek hospitalizacji i zgonów w przypadku szczepionki Tripedia i szczepionki DT był porównywalny. Działania niepożądane obserwowano w formie spontanicznego zgłaszania ich przez rodziców oraz w wywiadzie medycznym przeprowadzonym przy każdym kolejnym szczepieniu. Działania niepożądane (odsetek na 1.000 dawek) występujące w ciągu 7 dni po szczepieniu szczepionką Tripedia obejmowały: nietypowy płacz (0,96), ciągły płacz > 3 godziny (0,12), drgawki gorączkowe (0,05), drgawki niegorączkowe (0,02) oraz epizody hipotoniczno-hipereaktywne (0,05).²

W Szwedzkim badaniu skuteczności, w którym 1.419 dzieci otrzymało komponent krztuścowy szczepionki Tripedia, wystąpiły zgony wskutek inwazyjnych zakażeń bakteryjnych. Dodatkowe badania nie wykazały dowodów na istnienie związku przyczynowego pomiędzy szczepieniem a zmienioną odpornością na choroby inwazyjne wywołane bakteriami otoczkowanymi.³³ Pomimo, że w badaniu szwedzkim nie da się wykluczyć hipotezy, że te dwie zmienne mogą być powiązane, zgony wskutek inwazyjnych zakażeń bakteryjnych obserwowano w innych badaniach. W odróżnieniu od badania szwedzkiego, w niemieckim badaniu kliniczno-kontrolnym oraz w otwartym badaniu bezpieczeństwa w Stanach Zjednoczonych, 14.971 niemowląt otrzymało szczepionkę Tripedia i nie zgłoszono żadnego zgonu wskutek zakażeń bakteryjnych.

[kolejna strona]

Strona 11 z 13

W niemieckim badaniu kliniczno-kontrolnym oraz w otwartym badaniu bezpieczeństwa w Stanach Zjednoczonych, 14.971 niemowląt otrzymało szczepionkę Tripedia, a zgłoszono 13 zgonów wśród osób, które otrzymały szczepionkę Tripedia. Przyczyny zgonów obejmowały siedem przypadków SIDS oraz po jednym przypadku: zapalenia jelit, zespołu Leigha, zespołu nadnerczowo-płciowego, zatrzymania akcji serca, wypadek komunikacyjny i przypadkowe utonięcie. Wszystkie te przypadki miały miejsce później niż w ciągu dwóch tygodni od szczepienia.² Częstość występowania SIDS w niemieckim badaniu kliniczno-kontrolnym wynosiła 0,4/1.000 zaszczepionych niemowląt. Odsetek zaobserwowanych przypadków SIDS w otwartym badaniu bezpieczeństwa ze Stanów Zjednoczonych wynosił 0,8/1.000 zaszczepionych noworodków, a zgłoszony odsetek SIDS w Stanach Zjednoczonych w latach 1985-1991 wynosił 1,5/1.000 żywych urodzeń.³⁴ Biorąc pod uwagę samą przypadkowość można spodziewać się kilku przypadków SIDS po otrzymaniu pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi³⁵ lub szczepionek DTaP.

Pozostałe działania niepożądane:

- Jak w przypadku pozostałych szczepionek zawierających aluminium, w miejscu wstrzyknięcia przez kilka tygodni może być wyczuwalny guzek. Zgłaszano przypadki powstawania ropnia w miejscu wstrzyknięcia.^{3,36}
- Rzadko po podaniu preparatów zawierających antygeny błonicy, tężca i/lub krztuśca zgłaszano reakcje anafilaktyczne (tj. wysypkę, obrzęk jamy ustnej, trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia tętniczego lub wstrząs).³
- Po podaniu anatoksyny tężcowej mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości podobne do odczynu Arthusa, charakteryzujące się poważnymi odczynami miejscowymi (pojawiającymi się co do zasady 2-8 godzin po wstrzyknięciu).
- Po podaniu anatoksyny tężcowej zgłoszono kilka przypadków wystąpienia mononeuropatii

obwodowej i mononeuropatii czaszkowej, choć dostępne dowody nie są wystarczające by móc potwierdzić lub odrzucić istnienie związku przyczynowego.³⁷

- Badanie kontrolne przeprowadzone przez Instytut Medycyny (IOM) wykazało dowody istnienia związku przyczynowego pomiędzy anatoksyną tężcową a zapaleniem nerwu ramiennego oraz zespołem Guillaina-Barrégo.³⁷
- Zgłoszono kilka przypadków chorób demielinizacyjnych OUN po podaniu niektórych szczepionek zawierających anatoksynę tężcową lub szczepionek zawierających anatoksynę tężcową i błonicy, jednakże IOM doszedł do wniosku, że istniejące dowody są niewystarczające dla potwierdzenia lub odrzucenia istnienia związku przyczynowego.³⁷

Działania niepożądane zgłoszono po zatwierdzeniu szczepionki Tripedia do stosowania obejmują samoistną płamicę małopłytkową, SIDS, reakcje anafilaktyczną, zapalenie tkanki łącznej, autyzm, napady drgawek/poważne napady padaczkowe, encefalopatię, niedociśnienie, neuropatię, senność i bezdech. Powyższe przypadki uwzględniono w liście działań niepożądanych z uwagi na ich nasilenie i częstość zgłaszania. Ponieważ zdarzenia te były zgłaszane dobrowolnie dla nieznannej wielkości populacji, nie zawsze możliwe jest rzetelne oszacowanie częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego pomiędzy dowolnym z tych zdarzeń a składnikami szczepionki Tripedia.²

Zgłaszanie działań niepożądanych

Narodowy program odszkodowań z powodu powikłań poszczepiennych (National Vaccine Injury Compensation Program) ustanowiony na mocy Krajowej Ustawy z 1986 r. o Uszkodzeniach Poszczepiennych Dzieci (National Childhood Vaccine Injury Act) wymaga by lekarze i pozostali pracownicy służby zdrowia podający szczepionki prowadzili ciągły rejestr producentów i numerów partii podawanych szczepień w stałej karcie chorobowej osoby przyjmującej szczepienia wraz z datą podania szczepionki oraz nazwiskiem, adresem i stanowiskiem osoby podającej szczepionkę. Ustawa (lub prawo) wymaga by pracownik służby zdrowia zgłaszał Sekretarzowi Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej Stanów Zjednoczonych (US Department of Health and Human Services) wystąpienie po szczepieniu jakichkolwiek zdarzeń wymienionych w ustawie lub w Tabeli Powikłań Poszczepiennych (Vaccine Injury Table), w tym wystąpienie reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu anafilaktycznego w ciągu 7 dni; encefalopatii lub zapalenia mózgu w ciągu 7 dni, zapalenia nerwu ramiennego w ciągu 28 dni; lub ostrych powikłań lub następstw (w tym zgonów), chorób, kalectwa, obrażeń lub stanów chorobowych wymienionych powyżej, jak również jakichkolwiek zdarzeń stanowiących przeciwwskazanie do podania kolejnych dawek szczepionki zgodnie z niniejszą ulotką dołączoną do szczepionki Tripedia.^{38,39}

Należy zachęcać rodziców lub opiekunów do zgłaszania wszystkich działań niepożądanych po podaniu szczepionki. Zdarzenia niepożądane występujące po szczepieniu różnymi szczepionkami powinny zostać zgłoszone przez pracowników służby zdrowia w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (Vaccine Adverse Events Reporting System - VAERS). Formularz zgłoszenia i informacje dotyczące wymagań jakie musi spełnić zgłoszenie lub wymagań dotyczących wypełnienia formularza można uzyskać w VAERS pod bezpłatnym numerem telefonu 1-800-822-7967.^{38,39}

Pracownicy służby zdrowia powinni również zgłaszać takie działania niepożądane do Pharmacovigilance Department [Dział Monitorowania Bezpieczeństwa Produktów Farmaceutycznych], Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 lub pod numerem 1-800-822-2463.

DAWKOWANIE I PODANIE

Leki pozajelitowe należy przed podaniem obejrzeć dokładnie celem sprawdzenia czy nie pojawiły się cząsteczki obce i/lub czy nie występują przebarwienia, o ile roztwór i jego opakowanie na to pozwalają. Jeśli pojawiły się cząsteczki obce lub przebarwienia, nie należy podawać szczepionki.

DOBRCZE WSTRZĄSNAĆ FIOŁKĄ przed nabraniem każdej dawki. Po wstrząśnięciu szczepionka

staje się homogeniczną białą zawiesiną. Dawkę 0,5 ml szczepionki Tripedia wstrzykiwać wyłącznie domięśniowo. Preferowanymi miejscami wstrzyknięcia są przednioboczna część uda i mięsień dwugłowy ramienia. Nie należy wstrzykiwać szczepionki w pośladki ani w miejsca, w których mogą znajdować się główne pnie nerwowe.

Przed wstrzyknięciem, skórę w miejscu planowanego wstrzyknięcia należy oczyścić odpowiednim środkiem bakteriobójczym. Po wprowadzeniu igły należy lekko odciągnąć tłok strzykawki celem upewnienia się, że igła nie trafiła w naczynie krwionośne.

Nie należy podawać dawek częściowych (dawek <0,5 ml). Nie ustalono wpływu podawania dawek częściowych na częstość występowania poważnych działań niepożądanych ani na skuteczność preparatu.

NIE podawać produktu dożylnie lub podskórnio.

Seria szczepień

Dawka 0,5 ml szczepionki Tripedia została zatwierdzona do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 7 lat (przed siódmymi urodzinami) w serii pięciu dawek. Seria obejmuje szczepienie podstawowe trzema dawkami podawanymi w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, a następnie dwie dawki przypominające, zalecane odpowiednio w wieku 15 do 18 miesięcy i 4 do 6 lat.¹⁵ Zazwyczaj pierwszą dawkę podaje się w wieku dwóch miesięcy, jednakże można ją podać nawet w wieku 6 tygodni. Zalecany odstęp czasowy pomiędzy pierwszymi trzema dawkami szczepionki wynosi 8 tygodni, przy czym nie może być krótszy niż 4 tygodnie.¹⁴ Zalecany odstęp czasowy pomiędzy trzecią a czwartą dawką wynosi 6-12 miesięcy.¹⁵ Zaleca się podanie piątej dawki zanim dziecko rozpocznie uczęszczanie do przedszkola lub szkoły podstawowej, przy czym nie jest ona konieczna jeśli czwarta dawka została podana po czwartych urodzinach.¹⁵

[kolejna strona]

Strona 12 z 13

Nie zaleca się wymiany szczepionki Tripedia i szczepionek DTaP innych producentów w kolejnych dawkach szczepień z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności takiego systemu szczepienia.

Szczepionka Tripedia może być stosowana do zakończenia serii szczepień u niemowląt i dzieci, które otrzymały jedną lub więcej dawek pełnokomórkowej szczepionki DTP przeciwko krztuścowi. Jednakże, bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki Tripedia w celu zakończenia podstawowej serii szczepień rozpoczętej pełnokomórkową szczepionką DTP przeciwko krztuścowi nie były badane.

Szczepionki Tripedia nie należy podawać w skojarzeniu poprzez odtworzenie z jakąkolwiek inną szczepionką do stosowania u niemowląt w wieku poniżej 15 miesięcy. Dostępne dane serologiczne nie popierają stosowania szczepionki Tripedia w celu odtworzenia szczepionki ActHIB (szczepionka TriHIBit) w celu przeprowadzenia szczepień podstawowych.

Szczepionka Tripedia wykorzystana do odtworzenia szczepionki ActHIB (szczepionka TriHIBit) może być podawana w wieku 15 do 18 miesięcy w ramach czwartej dawki szczepień. (***Patrz ulotka dołączona do opakowania szczepionki ActHIB.***)

Jeśli nie można podać którejkolwiek z zalecanych dawek szczepionki przeciwko krztuścowi, w celu dokończenia serii szczepień należy podać szczepionkę DT (do stosowania u dzieci).

OSOBY W WIEKU POWYŻEJ 7 LAT NIE POWINNY BYĆ SZCZEPIONE SZCZEPIONKĄ TRIPEDIA.^{3,22}

Niemowlęta urodzone przedwcześnie należy szczepić zgodnie z ich wiekiem chronologicznym od urodzenia.^{3,22}

Przerwanie zalecanego systemu szczepień w formie opóźnienia w podaniu kolejnych dawek nie powinno wpływać na końcową odporność uzyskaną przy pomocy szczepionki Tripedia. Nie ma potrzeby rozpoczynania serii szczepień od początku, niezależnie od czasu jaki upłynął pomiędzy kolejnymi dawkami.

Podawanie jednocześnie z innymi szczepionkami i TIG

W kontekście immunogeniczności, dane dotyczące jednoczesnego podania szczepionki Tripedia ze szczepionką ActHIB, szczepionką OPV i szczepionką przeciwko zapaleniu wątroby typu B, jak również jednoczesnemu podaniu szczepionki TriHIBit (szczepionki ActHIB odtworzonej ze szczepionką Tripedia) ze szczepionką MMR, przedstawiono w punkcie **FARMAKOLOGIA KLINICZNA**.

Nie są dostępne żadne dane dotyczące jednoczesnego podania szczepionki Tripedia lub szczepionki TriHIBit (szczepionka ActHIB odtworzonej ze szczepionką Tripedia) ze szczepionką przeciwko ospie, szczepionką IPV i szczepionką zawierającą konjugat pneumokokowy.

W razie konieczności jednoczesnego podania innych szczepionek, należy je podawać przy użyciu odrębnych strzykawk w różne miejsca.

Jeśli jednocześnie podaje się szczepionkę Tripedia i TIG, należy zastosować w tym celu różne strzykawki i podać je w różne miejsca.

SPOSÓB DOSTARCZENIA

Fiolka, 1 dawka (10 w opakowaniu) – Nr produktu 49281-298-10

Kod CPT®: 90700

Szczepionka TriHIBit, pięć fiolek szczepionki Tripedia 0,6 ml jako rozcieńczalnika w opakowaniu z pięcioma fiolkami po 1 dawce liofilizowanej szczepionki ActHIB. Szczepionkę należy podać natychmiast (w ciągu 30 minut) od momentu odtworzenia. Nr produktu 49281-597-05

Kod CPT®: 90721

CPT jest zarejestrowanym znakiem handlowym Amerykańskiego Stowarzyszenia Medycznego.

PRZECHOWYWANIE

Przechowywać w temperaturze 2° do 8°C (35° do 46°F). **NIE ZAMRAŻAĆ**. Ekstremalne temperatury mogą negatywnie wpływać na możliwość odtworzenia zawiesiny dla tejże szczepionki.

LITERATURA

1. Mueller JH, i in. Production of diphtheria toxin of high potency (100 Lf) on a reproducible medium [Produkcja toksyny błonicy o wysokiej potencji (100 lf) na odtwarzalnej pożywce]. *J Immunol* 1941;40:21-32.
2. Sanofi Pasteur Inc., Dane z akt – 072503.
3. Centers for Disease Control and Prevention [Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom] (CDC). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures [Zalecenia Komisji Doradczej ds. Szczepień. Błonica, tężec i krztusiec: zalecenia w zakresie stosowania szczepionek i innych środków zapobiegawczych]. *MMWR* 1991;40:(RR-10):1-28.
4. CDC. Notice to readers: final 2000 reports of notifiable diseases [Informacja dla czytelników: ostateczne 2000 raportów dotyczących chorób podlegających zgłoszeniu]. *MMWR* 2001;50(33):712.
5. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases [Epidemiologia

- i zapobieganie chorobom, przeciwko którym dostępne są szczepienia], Atkinson, W i in., red. wyd. 7 Atlanta, GA, 2003; Rozdziały 4,5,6.
6. Golaz A, i in.. Epidemic diphtheria in the newly Independent States of the former Soviet Union: implications for diphtheria control in the United States [Błonica w epidemii w nowych krajach niepodległych byłego Związku Radzieckiego: implikacje dla kontroli błonicy w Stanach Zjednoczonych]. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 1):S237-S243.
 7. Hardy IRB, i in. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union [Aktualna sytuacja i strategie kontroli powrotu błonicy w nowych krajach niepodległych byłego Związku Radzieckiego]. *Lancet* 1996;347:1739-1744.
 8. Mortimer EA, i in. Diphtheria Toxoid [Anatoksyna błonicy]. W: Plotkin SA and Orenstein WA, red. *Vaccines [Szczepionki]*. wyd. 3 Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1999:140-157.
 9. Wassilak SGF, i in. Tetanus Toxoid [Anatoksyna tężcowa]. W: Plotkin SA and Orenstein WA, red. *Vaccines [Szczepionki]*. wyd. 3 Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1999:441-474.
 10. Department of Health and Human Services [Departament Zdrowia i Opieki Społecznej], Food and Drug Administration [Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków]. Biological products; Bacterial vaccines and toxoids; Implementation of efficacy review: Proposed rule [Produkty biologiczne: szczepionki i antoksyny bakteryjne; Wdrożenie kontroli skuteczności: Sugerowana reguła]. *Federal Register [Rejestr Federalny]* 13 grudnia, 1985;50(240):51002-51117.
 11. CDC. General recommendations on immunization: Recommendations of the ACIP and the American Academy of Family Physicians (AAFP) [Ogólne zalecenia dotyczące szczepień: Zalecenia ACIP i Amerykańskiej Akademii Lekarzy Rodzinnych (AAFP)]. *MMWR* 2002;51(RR-2):1-35.
 12. Edwards KM, i in. Pertussis Vaccine [Szczepionka przeciwko krztuścowi]. W: Plotkin SA and Orenstein WA, red. *Vaccines [Szczepionki]*. wyd. 3 Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1999;293-344.

[kolejna strona]

Strona 13 z 13

13. Nelson Textbook of Pediatrics [Podręcznik pediatrii Nelsona]. – wyd. 16 [redakcja] Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders Company 2000;838-842.
14. CDC. Pertussis – United States [Krztusiec - Stany Zjednoczone], 1997-2000. *MMWR* 2002;51(04):73-76.
15. CDC. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children [Szczepienie przeciwko krztuścowi: zastosowanie bezkomórkowych szczepionek przeciwko krztuścowi u niemowląt i małych dzieci]. Recommendations of the ACIP [Zalecenia ACIP]. *MMWR* 1997;46(RR-7):1-25.
16. Güris D, i in. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults [Zmienna epidemiologia krztuśca w Stanach Zjednoczonych: wzrost zgłaszanej zapadalności wśród młodzieży i dorosłych], 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999;28:1230-1237.
17. Training and Education Branch, National Immunization Program, CDC. Pertussis [Dział Szkoleń i Edukacji, Narodowy Program Szczepień, CDC, Krztusiec]. W: Atkinson W, i in., red. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. wyd. 6 Atlanta, GA: Public Health Foundation [Fundacja Zdrowia Publicznego] 2000:67-83.
18. Kallings LO, i in. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden – protective efficacy and adverse events [Badanie dwóch bezkomórkowych szczepionek przeciwko krztuścowi z grupą kontrolną przyjmującą placebo w Szwecji - skuteczność ochronna i działania

- niepożądane]. *The Lancet* 1988;955-960.
19. Liese JG, i in. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants [Skuteczność dwuskładnikowej bezkomórkowej szczepionki przeciwko krztuścowi u niemowląt]. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1038-1044.
 20. Blackwelder WC, i in. Acellular pertussis vaccines. Efficacy and evaluation of clinical case definitions [Bezkomórkowe szczepionki przeciwko krztuścowi. Skuteczności i ocena definicji przypadków klinicznych]. *Am J Dis Child* 1991;145(11):1285-1289.
 21. Olin P, i in. Relative efficacy of two acellular pertussis vaccines during three years of passive surveillance [Względna skuteczność dwóch bezkomórkowych szczepionek przeciwko krztuścowi w ciągu trzyletniego okresu biernego monitorowania]. *Vaccine* 1992;10:142-144.
 22. American Academy of Pediatrics. W: Pickering LK, red. 2000 Red Book: Report of the Committee of Infectious Diseases [Raport Komisji ds. Chorób Zakaźnych]. wyd. 26. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003.
 23. CDC. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions [Aktualizacja: działania niepożądane, reakcje niepożądane, przeciwwskazania do stosowania i środki ostrożności w stosowaniu szczepionki]. Recommendations of the ACIP [Zalecenia ACIP]. *MMWR* 1996;45(RR-12):1-35.
 24. Institute of Medicine (IOM). Adverse effects of pertussis and rubella vaccines [Działania niepożądane szczepionek przeciwko krztuścowi i różyczce]. Howson CP, i in., red. Waszyngton: National Academy Press 1991;154-157.
 25. IOM. DTP Vaccine and chronic nervous system dysfunction: a new analysis [Szczepionka DTP a przewlekłe zaburzenia układu nerwowego: nowa analiza]. National Academy Press, Waszyngton, DC 1994; Supplement:1-17.
 26. CDC. Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence [Stosowanie szczepionek i immunoglobulin u osób ze zmienioną immunokompetencją]. Recommendations of the ACIP [Zalecenia ACIP]. *MMWR* 1993;42(RR-4).
 27. Feldman S, i in. Comparison of two-component acellular and standard whole-cell pertussis vaccines, combined with diphtheria-tetanus toxoids, as the primary immunization series for infants [Porównanie dwuskładnikowej bezkomórkowej szczepionki przeciwko krztuścowi i pełnokomórkowej szczepionki przeciwko krztuścowi w skojarzeniu z anatoksynami błonicy i tężcową jako seria szczepień podstawowych niemowląt]. *South Med J* 1993;86:269-275,284.
 28. Pichichero ME, i in. Acellular pertussis vaccination of 2-month-old infants in the United States [Szczepienie niemowląt dwumiesięcznych bezkomórkową szczepionką przeciwko krztuścowi w Stanach Zjednoczonych]. *J Pediatr* 1992;89:882-887.
 29. Decker MD, i in. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions [Porównanie 13 bezkomórkowych szczepionek przeciwko krztuścowi: działania niepożądane]. *Pediatr* 1995;96:557-566.
 30. Pichichero ME, i in. A Safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children [Porównanie bezpieczeństwa i immunogeniczności 12 bezkomórkowych szczepionek przeciwko krztuścowi i jednej pełnokomórkowej szczepionki przeciwko krztuścowi podawanej w czwartej dawce dzieciom w wieku 15 do 20 miesięcy]. *Pediatr* 1997;100:772-788.
 31. Pichichero ME, i in. A Safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children [Porównanie bezpieczeństwa i immunogeniczności 12 bezkomórkowych szczepionek przeciwko krztuścowi i jednej pełnokomórkowej szczepionki przeciwko krztuścowi podawanej w piątej dawce dzieciom w wieku czterech do sześciu lat]. *Pediatr* 2000;100:772-788.
 32. Pichichero ME, i in. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine booster in 15- to 20-month-old children previously immunized with acellular or whole-cell pertussis vaccine as infants [Bezpieczeństwo i immunogeniczność dawki przypominającej bezkomórkowej szczepionki przeciwko krztuścowi dzieciom w wieku 15 do 20 miesięcy wcześniej]

- zaszczepionym w okresie niemowlęcym szczepionką bezkomórkową lub pełnokomórkową przeciwko krztuścowi]. *Pediatr* 1993;91:756-760.
33. Storsaeter J, i in. Mortality and morbidity from invasive bacterial infections during a clinical trial of acellular pertussis vaccines in Sweden [Śmiertelność i zapadalność na inwazyjne choroby bakteryjne w trakcie badania klinicznego szczepionek bezkomórkowych przeciwko krztuścowi w Szwecji]. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:637-645.
 34. Willinger M, i in. Infant sleep position and risk for sudden infant death syndrome: report of meeting held January 13 and 14, 1994 [Pozycja snu u niemowląt a ryzyko nagłej śmierci łóżeczkowej: protokół ze spotkania, które odbyło się w dniach 13 i 14 stycznia 1994 r.], National Institutes of Health, Bethesda, MD. *Pediatr* 1994;93:814-819.
 35. Walker AM, i in. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death syndrome [Szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi a zespół nagłej śmierci łóżeczkowej]. *Am J Public Health* 1987;77:945-951.
 36. Fawcett HA. Injection-site granuloma due to aluminum [Ziarniniak w miejscu wkłucia wskutek podania glinu (aluminium)]. *Arch Dermatol* 1984;120:1318-1322.
 37. Stratton KR, i in. Adverse events associated with childhood vaccines [Działania niepożądane związane ze szczepieniami podawanymi w wieku dziecięcym]. Evidence bearing on causality [Dowody mające znaczenie dla związku przyczynowego]. IOM. National Academy Press. Waszyngton, DC 1994.
 38. CDC. Vaccine Adverse Event Reporting System – United States [System Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych - Stany Zjednoczone]. *MMWR* 1990;39:730-733.
 39. CDC. National Childhood Vaccine Injury Act: requirements for permanent vaccination records and for reporting of selected events after vaccination [Krajowa Ustawa o Uszkodzeniach Poszczepiennych Dzieci : wymagania dotyczące prowadzenia stałych rejestrów szczepień I zgłaszania wybranych odczynów poszczepiennych]. *MMWR* 1988;37:197-200.

Producent:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 USA

oraz

The Research Foundation for Microbial
Diseases of Osaka University (“BIKEN[®]”)

Suita Osaka Japonia

Informacja nt. produktu
wg stanu w grudniu 2005 r.

[w środkowej dolnej części strony logo o następującej treści:]

sanofi pasteur

5187

Nr Repertorium: 214/2016

Ja, niżej podpisana, Monika Kurlapska, tłumacz przysięgły języka angielskiego, zarejestrowany na liście tłumaczy przysięgłych Ministerstwa Sprawiedliwości pod numerem TP/13/12, niniejszym zaświadczam, że powyższy tekst jest prawdziwym i pełnym tłumaczeniem załączonej kopii elektronicznej dokumentu sporządzonego w języku angielskim.

Ilość znaków i stron (1125 znaków na stronie): 78.506 znaków (70 stron tłumaczenia)

Sochaczew, dnia 14 listopada 2016 r.