

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxelis Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Diphtherie-Tetanus-Pertussis(azellulär, aus Komponenten)-Hepatitis-B(rDNA)-
Poliomyelitis(inaktiviert)-Haemophilus-Typ-b(konjugiert)-Adsorbat-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Diphtherie-Toxoid ¹	mindestens 20 I.E.
Tetanus-Toxoid ¹	mindestens 40 I.E.
<i>Bordetella-pertussis</i> -Antigene ¹	
Pertussis-Toxoid (PT)	20 Mikrogramm
Filamentöses Hämagglutinin (FHA)	20 Mikrogramm
Pertactin (PRN)	3 Mikrogramm
Fimbrien Typen 2 und 3 (FIM)	5 Mikrogramm
Hepatitis-B-Oberflächenantigen ^{2,3}	10 Mikrogramm
Inaktivierte Polioviren ⁴	
Typ 1 (Mahoney)	40 D-Antigen-Einheiten ⁵
Typ 2 (MEF-1)	8 D-Antigen-Einheiten ⁵
Typ 3 (Saukett)	32 D-Antigen-Einheiten ⁵
<i>Haemophilus-influenzae</i> -Typ-b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat)	3 Mikrogramm
konjugiert an Meningokokken-Protein ²	50 Mikrogramm

¹ adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,17 mg Al³⁺)

² adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (0,15 mg Al³⁺)

³ hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) durch rekombinante DNA-Technologie

⁴ gezüchtet in Vero-Zellen

⁵ oder äquivalente Antigenmenge, bestimmt durch eine geeignete immunochemische Methode

Der Impfstoff kann Spuren von Glutaraldehyd, Formaldehyd, Neomycin, Streptomycin und Polymyxin B enthalten. Diese Substanzen werden während des Herstellungsprozesses verwendet (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Gleichmäßig trübe, weiße bis fast weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vaxelis (DTaP-HB-IPV-Hib) ist indiziert zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung bei Säuglingen und Kleinkindern ab einem Alter von 6 Wochen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und durch *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) verursachte invasive Krankheiten.

Vaxelis sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Das Grundimmunisierungsschema besteht aus zwei oder drei Impfdosen im Abstand von mindestens 1 Monat zwischen den Dosen, die ab einem Alter von 6 Wochen entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen verabreicht werden können.

Wurde zum Zeitpunkt der Geburt eine Dosis Hepatitis-B-Impfstoff verabreicht, kann Vaxelis ab einem Alter von 6 Wochen anstelle der weiteren Dosen des Hepatitis-B-Impfstoffs angewendet werden. Ist eine zweite Dosis Hepatitis-B-Impfstoff vor diesem Alter erforderlich, sollte ein monovalenter Hepatitis-B-Impfstoff angewendet werden. Vaxelis kann im Rahmen eines gemischt-kombinierten hexavalent/pentavalent/hexavalenten Immunisierungsschemas verwendet werden.

Auffrischimpfung

Nach einer Grundimmunisierungsserie mit 2 oder 3 Impfdosen Vaxelis sollte eine Auffrischimpfung frühestens 6 Monate nach Gabe der letzten Dosis zur Grundimmunisierung und entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen verabreicht werden. Es muss zumindest eine Dosis Hib-Impfstoff verabreicht werden.

Andere pädiatrische Altersgruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vaxelis bei Kindern im Alter von unter 6 Wochen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen keine Daten von älteren Kindern vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

Vaxelis sollte ausschließlich intramuskulär (i.m.) injiziert werden. Empfohlene Injektionsorte sind der anterolaterale Bereich des Oberschenkels (bevorzugte Stelle bei Säuglingen im Alter unter einem Jahr) oder der Deltamuskel am Oberarm.

Für Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion nach vorheriger Verabreichung von Vaxelis oder eines Impfstoffs, der die gleichen Komponenten oder Bestandteile enthält.

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Spuren herstellungsbedingter Verunreinigungen (Glutaraldehyd, Formaldehyd, Neomycin, Streptomycin und Polymyxin B).

Enzephalopathie unbekannter Ätiologie, die innerhalb von 7 Tagen nach einer früheren Verabreichung eines pertussishaltigen Impfstoffs auftrat. Unter diesen Umständen sollte die Pertussis-Impfung nicht weitergeführt und die Impfserie mit Diphtherie-, Tetanus-, Hepatitis-B-, Poliomyelitis- und Hib-Impfstoffen fortgeführt werden.

Nicht eingestellte neurologische Erkrankungen oder nicht eingestellte Epilepsie: Ein Pertussis-Impfstoff sollte nicht verabreicht werden, bis die Behandlung der vorliegenden Erkrankung eingeleitet wurde, sich der Zustand stabilisiert hat und der Nutzen der Impfung das Risiko deutlich überwiegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vaxelis verhindert keine Krankheiten, die durch andere Erreger als *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, Hepatitis-B-Viren, Polioviren oder *Haemophilus influenzae* Typ b verursacht werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass eine Hepatitis D durch die Immunisierung verhindert wird, da die (durch den Delta-Erreger verursachte) Hepatitis D nur im Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Infektion auftritt.

Vaxelis schützt nicht vor Infektionen mit anderen Erregern wie dem Hepatitis-A-, C- und E-Virus oder anderen hepatotropen Erregern.

Aufgrund der langen Inkubationszeit der Hepatitis B ist es möglich, dass zum Zeitpunkt der Impfung bereits eine bisher unerkannte Hepatitis-B-Infektion vorliegt. Der Impfstoff könnte in solchen Fällen eine Hepatitis-B-Erkrankung nicht verhindern.

Vaxelis schützt nicht vor Erkrankungen, die von anderen *Haemophilus-influenzae*-Typen als Typ b verursacht werden oder vor invasiven Erkrankungen wie Meningitis oder Sepsis, die von anderen Mikroorganismen, einschließlich *N. meningitidis*, hervorgerufen werden.

Wie bei allen Impfstoffen ist es möglich, dass nicht bei allen geimpften Personen eine schützende Immunantwort hervorgerufen wird.

Vor der Impfung

Der Impfung sollte eine Anamneseerhebung unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und möglicher Nebenwirkungen vorausgehen.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs geeignete Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.3).

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Impfung mit Vaxelis verschoben werden, wenn das zu impfende Kind an einer mittelschweren oder schweren akuten Erkrankung mit oder ohne Fieber leidet. Leichte Erkrankungen und/oder geringfügig erhöhte Temperatur stellen keine Kontraindikation dar.

Wenn eines der folgenden Ereignisse nach Anwendung eines pertussishaltigen Impfstoffs auftrat, sollte vor Verabreichung weiterer Dosen eines solchen Impfstoffs eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen:

- Temperatur $\geq 40,5$ °C innerhalb von 48 Stunden, die nicht auf eine andere erkennbare Ursache zurückzuführen war;
- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode [HHE]) innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung;
- anhaltendes Schreien mit einer Dauer von ≥ 3 Stunden, das innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung einsetzte;
- Krampfanfälle mit oder ohne Fieber, die innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung auftraten.

Unter bestimmten Umständen, z. B. einer hohen Inzidenz von Pertussis, kann der mögliche Nutzen der Impfung die möglichen Risiken überwiegen.

Wenn ein Guillain-Barré-Syndrom innerhalb von 6 Wochen nach einer früheren Verabreichung eines Tetanus-Toxoid-haltigen Impfstoffs auftrat, sollte die weitere Gabe eines solchen Impfstoffs, einschließlich Vaxelis, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Fieberkrämpfe in der Eigenanamnese sowie Krampfanfälle oder plötzlicher Kindstod (Sudden Infant Death Syndrome [SIDS]) in der Familienanamnese sind keine Kontraindikation für die Anwendung von Vaxelis. Da Fieberkrämpfe innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung auftreten können, müssen Kinder mit Fieberkrämpfen in der Anamnese in diesem Zeitraum sorgfältig überwacht werden.

Nicht intravasal, intradermal oder subkutan verabreichen.

Daten einer klinischen Studie zeigen, dass bei zeitgleicher Anwendung von Vaxelis mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) die Fiebertemperatur nach einer Auffrischungsimpfung im zweiten Lebensjahr höher ist als nach der Grundimmunisierung. Das Fieber war fast immer leicht oder mäßig ($< 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) und von kurzer Dauer (≤ 2 Tage) (siehe Abschnitt 4.8).

Spezielle Populationen

Frühgeborene

Begrenzte Daten von 111 Frühgeborenen in klinischen Prüfungen zeigen, dass Vaxelis Frühgeborenen verabreicht werden kann. Die Immunantworten auf Vaxelis bei diesen Säuglingen waren im Allgemeinen ähnlich zu denen der Gesamt-Studienpopulation. Es kann jedoch eine geringere Immunantwort beobachtet werden, wobei das Ausmaß des klinischen Schutzes unbekannt ist.

Bei der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt ≤ 28 . Schwangerschaftswoche), insbesondere von solchen mit einer Lungenunreife in der Vorgeschichte, sollte das potenzielle Risiko einer Apnoe berücksichtigt und die Notwendigkeit einer Atemüberwachung über 48–72 Stunden erwogen werden. Da der Nutzen der Impfung gerade bei dieser Säuglingsgruppe hoch ist, sollte die Impfung Frühgeborenen nicht vorenthalten und auch nicht aufgeschoben werden.

Genetischer Polymorphismus

Die Immunantwort auf den Impfstoff in Zusammenhang mit genetischem Polymorphismus wurde nicht untersucht.

Immungeschwächte Kinder

Die Immunogenität des Impfstoffs kann durch eine immunsuppressive Therapie oder eine Immundefizienz reduziert sein. Die Impfung sollte verschoben werden, bis die Therapie beendet oder die Krankheit überwunden ist. Jedoch wird die Impfung von Kindern mit chronischer Immundefizienz wie z. B. einer HIV-Infektion empfohlen, auch wenn die Antikörperantwort eingeschränkt sein könnte.

Erkrankungen des Blutes

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollte bei Kindern mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen der Impfstoff nur mit Vorsicht verabreicht werden, da es nach intramuskulärer Anwendung zu einer Einblutung kommen kann.

Interferenz mit Labortests

Da das Hib-Kapselpolysaccharid-Antigen über den Urin ausgeschieden wird, können empfindliche Urintests innerhalb von mindestens 30 Tagen nach der Impfung positiv ausfallen. Um eine Hib-Infektion während dieses Zeitraums nachzuweisen, sollten andere Tests durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vaxelis Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Vaxelis kann zeitgleich mit Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoffen, Rotavirus-Impfstoffen, Masern-Mumps-Röteln(MMR)- und varizellenhaltigen Impfstoffen und Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffen verabreicht werden.

Daten einer klinischen Studie zeigen, dass bei zeitgleicher Anwendung von Vaxelis mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) die Fiebertate nach einer Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr höher ist als nach der Grundimmunisierung. Das Fieber war fast immer leicht oder mäßig ($< 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) und von kurzer Dauer (≤ 2 Tage) (siehe Abschnitt 4.8).

Die zeitgleiche Verabreichung von Vaxelis mit anderen injizierbaren Impfstoffen muss an unterschiedlichen Injektionsstellen und vorzugsweise an verschiedenen Gliedmaßen durchgeführt werden.

Vaxelis sollte nicht mit anderen Impfstoffen oder anderen parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln gemischt werden.

Eine immunsuppressive Therapie kann die Entwicklung der erwarteten Immunantwort beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieser Impfstoff ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter vorgesehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen**a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils**

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen nach Verabreichung von Vaxelis waren Reizbarkeit, Schreien, Schläfrigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Erythem, Schwellung), Fieber ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), verringerter Appetit und Erbrechen.

Die Sicherheit von Vaxelis bei Kindern im Alter von über 15 Monaten wurde in klinischen Prüfungen nicht untersucht.

In einer klinischen Studie, in der Vaxelis zeitgleich mit Prevenar 13 (PCV 13) jeweils als Auffrischimpfung beider Impfstoffe verabreicht wurde, wurde Fieber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei 54,3 % der Kinder berichtet verglichen mit 33,1 % bis 40,7 % der Kinder während der Grundimmunisierung. Bei Kindern, die Vaxelis mit PCV 13 erhalten haben, wurde Fieber $\geq 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei 3,7 % der Kinder nach der Auffrischimpfung beobachtet und bei 0,2 % bis 0,8 % der Kinder nach der Grundimmunisierung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Das Fieber nach Impfungen zur Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung war fast immer leicht oder mäßig ($< 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) und von kurzer Dauer (≤ 2 Tage).

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verringerter Appetit
	Gelegentlich	Verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlafstörungen einschließlich Schlaflosigkeit, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Hypotonie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen
	Häufig	Diarrhö
	Gelegentlich	Bauchschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag, Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schreien, Reizbarkeit
		Erythem an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle
		Fieber
	Häufig	Induration an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Knötchen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Ausschlag an der Injektionsstelle, Erwärmung an der Injektionsstelle, Müdigkeit

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit anderen Impfstoffen berichtet, die dieselben Komponenten oder Bestandteile wie Vaxelis enthalten, ungeachtet der Kausalität oder Häufigkeit.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeit (wie z. B. Ausschlag, Urtikaria, Dyspnoe, Erythema multiforme), anaphylaktische Reaktion (wie z. B. Urtikaria, Angioödem, Ödem, Gesichtsödem, Schock).

Erkrankungen des Nervensystems

Krämpfe, Fieberkrämpfe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Über starke Schwellung der geimpften Extremität, die sich von der Injektionsstelle über ein oder beide benachbarten Gelenke ausdehnt, wurde bei Kindern berichtet. Diese Reaktionen beginnen innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach der Impfung und können mit Erythem, Erwärmung, Druckempfindlichkeit oder Schmerz an der Injektionsstelle einhergehen und klingen spontan innerhalb von 3 bis 5 Tagen wieder ab. Das Risiko scheint von der Anzahl vorheriger Dosen eines Impfstoffs mit azellulärer Pertussis-Komponente abhängig zu sein, mit einem höheren Risiko nach der 4. und 5. Dosis.

d. Frühgeborene

Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (≤ 28 . Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert, ATC-Code: J07CA09

Immunogenität nach Grundimmunisierungsserie und nach Auffrischimpfung

Die in klinischen Studien angewandten Schemata zur Grundimmunisierung waren wie folgt: im Alter von 2, 4 Monaten ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt; im Alter von 2, 3, 4 Monaten ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt und im Alter von 2, 4, 6 Monaten mit und ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt. Die Auffrischimpfung in klinischen Studien wurde im Alter von 11 - 12 Monaten nach einer 2-Dosen-Grundimmunisierungsserie, im Alter von 12 Monaten nach einer 3-Dosen-Grundimmunisierungsserie (im Alter von 2, 3, 4 Monaten) und im Alter von 15 Monaten nach einer 3-Dosen-Grundimmunisierungsserie (im Alter von 2, 4, 6 Monaten) verabreicht. Die für jede Komponente des Impfstoffs erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Seroprotektionsraten/Raten zur Immunantwort einen Monat nach der Grundimmunisierungsserie

Grenzwerte der Antikörpertiter		Zwei Dosen	Drei Dosen	
		2, 4 Monate	2, 3, 4 Monate	2, 4, 6 Monate
		N = 319-609 %	N = 498-550 %	N = 2.455-2.696 %
Anti-Diphtherie ($\geq 0,01$ I.E./ml)		98,3	99,8	99,8
Anti-Tetanus ($\geq 0,01$ I.E./ml)		100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Immunantwort) ^a		98,1	99,4	98,9
Anti-FHA (Immunantwort) ^a		89,0	89,0	88,1
Anti-PRN (Immunantwort) ^a		80,3	86,7	84,0
Anti-FIM (Immunantwort) ^a		93,3	97,2	90,0
Anti-Polio Typ 1 ($\geq 1:8$ Verdünnung)		93,8	100,0	100,0
Anti-Polio Typ 2 ($\geq 1:8$ Verdünnung)		98,0	99,8	100,0
Anti-Polio Typ 3 ($\geq 1:8$ Verdünnung)		92,9	100,0	100,0
Anti-HBs Ag (≥ 10 I.E./ml)	Mit Hepatitis-B- Impfung bei Geburt	/	/	99,8
	Ohne Hepatitis-B- Impfung bei Geburt	98,1	97,8	97,8 ^b
Anti-PRP ($\geq 0,15$ µg/ml)		96,6	98,4	98,1

^a Immunantwort: Falls Antikörperkonzentration vor der 1. Impfdosis < untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ), dann war die Antikörperkonzentration nach der Grundimmunisierungsserie $\geq$ LLOQ; falls Antikörperkonzentration vor der 1. Impfdosis $\geq$ LLOQ, dann war die Antikörperkonzentration nach der Grundimmunisierungsserie $\geq$ der Konzentration vor der 1. Dosis. Das LLOQ = 4 EU/ml gilt für anti-PT, anti-PRN und anti-FIM; das LLOQ = 3 EU/ml gilt für anti-FHA

^b N = 89 Probanden aus einer separaten Studie

Tabelle 3: Seroprotektionsraten/Raten zur Immunantwort einen Monat nach Auffrischimpfung

Grenzwerte der Antikörpertiter		Auffrischimpfung im Monat 11-12 nach Initialdosen in Monat 2 und 4	Auffrischimpfung im Monat 12 nach Initialdosen in Monat 2, 3, 4
		N = 377-591 %	N = 439-551 %
Anti-Diphtherie ($\geq 0,1$ I.E./ml)		98,6	99,8
Anti-Tetanus ($\geq 0,1$ I.E./ml)		99,8	100,0
Anti-PT (Immunantwort) ^a		99,1	99,8
Anti-FHA (Immunantwort) ^a		97,4	97,2
Anti-PRN (Immunantwort) ^a		96,9	99,3
Anti-FIM (Immunantwort) ^a		98,3	99,6
Anti-Polio type 1 ($\geq 1:8$ Verdünnung)		99,3	99,8
Anti-Polio type 2 ($\geq 1:8$ Verdünnung)		99,8	100,0
Anti-Polio type 3 ($\geq 1:8$ Verdünnung)		99,5	100,0
Anti-HBs Ag (≥ 10 mI.E./ml) ^b		98,1	99,6
Anti-PRP	($\geq 0,15$ µg/ml)	99,6	99,5
	($\geq 1,0$ µg/ml)	89,9	95,0

^a Immunantwort: Falls Antikörperkonzentration vor der 1. Impfdosis < Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ), dann sollte die Antikörperkonzentration nach der Auffrischimpfung $\geq$ LLOQ sein. Falls Antikörperkonzentration vor der 1. Impfdosis $\geq$ LLOQ, dann sollte die Antikörperkonzentration nach der Auffrischimpfung $\geq$ der Konzentration vor der 1. Dosis sein. Das LLOQ = 4 EU/ml gilt für anti-PT, anti-PRN und anti-FIM; das LLOQ = 3 EU/ml gilt für anti-FHA

^b ohne Hepatitis-B-Impfung bei Geburt
--

Hinsichtlich PT und FIM wurden im Vergleich zum Kontrollimpfstoff ähnliche Raten der (positiven) Immunantwort und höhere GMCs sowohl nach der Grundimmunsierung als auch der Auffrischimpfung erreicht. Niedrigere FHA-, PRN-, IPV1- und IPV3-Immunantworten wurden nach dem 2-Dosen-Grundimmunisierungsschema (2, 4 Monate) beobachtet, wenn auch die klinische Relevanz dieser Daten unklar bleibt. Die Pertussis-Immunantworten nach der Auffrischimpfung waren für alle Pertussisantigene vergleichbar mit denen des Kontrollimpfstoffs.

Die Immunogenität von Vaxelis nach Anwendung bei Kindern im Alter über 15 Monate wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Fortbestehen der Immunantwort

Das langfristige Vorhandensein von Antikörpern gegen das Oberflächen-Antigen von Hepatitis B

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen das Oberflächen-Antigen von Hepatitis B (anti-HBsAg) wurde bei Kindern im Alter von 4 oder 5 Jahren bestimmt, die Vaxelis entweder im Alter von 2, 4 und 11-12 Monaten oder im Alter von 2, 3, 4 und 12 Monaten erhalten hatten. Der Anteil an Kindern, die nach diesen Impfschemata seroprotectiert (anti-HBsAg ≥ 10 mIU/ml) waren, betrug 98,1 % bzw. 99,6 % und reduzierte sich auf 65,7 % bzw. 70,2 % etwa 4 Jahre später. Umfangreiche Studiendaten legen nahe, dass Personen, die jemals eine seroprotektive Immunantwort auf eine Hepatitis B-Impfung zeigten, ein immunologisches Gedächtnis haben, das vor einer klinischen Erkrankung im Falle einer Exposition mit dem Hepatitis B-Virus schützt.

Das langfristige Vorhandensein von Antikörpern gegen das Pertussis-Antigen

Das Vorhandensein von Pertussis-Antikörpern wurde bei Kindern im Alter von 4 oder 5 Jahren bestimmt, die Vaxelis im Alter von 2, 4 und 11-12 Monaten erhalten hatten. Nach etwa 4 Jahren waren die Anteile der Kinder mit anti-Pertussis-Antikörpern über der LLOQ wie folgt: anti-PT 58,4 %, anti-FHA 80,9 %, anti-PRN 66,1 % und anti-FIM 94,3 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumphosphat

Wasser für Injektionszwecke

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Impfstoff vor Licht zu schützen.

Daten zur Stabilität zeigen, dass der Impfstoff bei einer Temperatur bis 25 °C für 72 Stunden stabil ist. Am Ende dieses Zeitraums sollte Vaxelis verabreicht oder verworfen werden. Diese Daten dienen nur für den Fall einer zeitlich begrenzten Temperaturabweichung als Anhaltspunkt für medizinisches Fachpersonal.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Verschlusskappe (Butyl), ohne Kanüle – in Packungsgrößen zu 1x1 oder 10x1 Dosis.

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Verschlusskappe (Butyl), ohne Kanüle – Bündelpackung mit 5 Packungen zu 10x1 Dosis.

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Verschlusskappe (Butyl), mit 1 beige packten Kanüle – in Packungsgrößen zu 1x1 oder 10x1 Dosis.

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Verschlusskappe (Butyl), mit 2 beige packten Kanülen – in Packungsgrößen zu 1x1 oder 10x1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung

Die Fertigspritze vor Anwendung vorsichtig schütteln, um eine homogene weißlich-trübe Suspension zu erhalten.

Vor der Verabreichung sollte die Suspension visuell auf das Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder verändertes Aussehen geprüft werden. In beiden Fällen ist die Fertigspritze zu verwerfen.

Die Kanüle muss mittels einer Viertelumdrehung fest auf die Spritze aufgesetzt werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MCM Vaccine B.V.
Robert Boyleweg 4
2333 CG Leiden
Niederlande

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1079/001
EU/1/15/1079/002
EU/1/15/1079/003
EU/1/15/1079/004
EU/1/15/1079/005
EU/1/15/1079/006
EU/1/15/1079/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.