

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repevax, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku

Kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- (soluton komponentti) ja polio- (inaktivoitu) -rokote (adsorboitu, alhaisempi antigeenimäärä)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Tetanustoksoidi.....	vähintään 20 IU* (5 Lf)
Difteriatoksoidi.....	vähintään 2 IU* (2 Lf)
Pertussisantigeenit	
Pertussistoksoidi.....	2,5 mikrog
Filamenttihemagglutiniini	5 mikrog
Fimbriatyypit 2 ja 3.....	5 mikrog
Pertaktiini	3 mikrog
Poliovirus (inaktivoitu)**	
..... Tyypit 1.....	40 D-antigeeniyksikköä
Tyypit 2)	8 D-antigeeniyksikköä
Tyypit 3.....	32 D-antigeeniyksikköä

Adsorboitu alumiinifosfaattiin..... 1,5 mg (0,33 mg alumiinia)

* Euroopan farmakopeassa kuvatus määräyksen mukainen aktiivisuuden alempi luotettavuusraja (p = 0,95)

** Tuotettu Vero-soluissa.

REPEVAX voi sisältää pieniä määriä formaldehydiä, glutaraldehydiä, streptomysiiniä, neomysiiniä, polymyksiini B:tä ja naudan seerumin albumiinia, joita käytetään valmistusprosessin aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Repevax on homogeeninen, samea, valkoinen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Repevax (Tdap-IPV) on tarkoitettu:

Aktiiviseen immunisaatioon kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää ja poliota vastaan tehosterokotuksena perusrkotuksen jälkeen kolmen vuoden iästä alkaen.

Antamaan passiivisen suojan hinkuyskää (pertussis) vastaan varhaisessa imeväisiässä, kun äiti on rokotettu raskauden aikana (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.6 ja 5.1).

Repevax-rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kaikille käyttöaiheen mukaisille ikäryhmille suositellaan annettavaksi yksi (0,5 ml:n) annos.

Aikuisille ja nuorille, joiden difteria- tai tetanusrokotuksen tilannetta ei tiedetä tai joilla rokotussarja on kesken, voidaan antaa yksi annos Repevaxia osana rokotesarjaa, joka antaa suojan pertussista ja poliota vastaan ja useimmissa tapauksissa myös tetanusta ja difteriaa vastaan. Yksi ylimääräinen annos difteriaa ja tetanusta sisältävää dT-rokotetta voidaan antaa kuukautta myöhemmin, minkä jälkeen annetaan kolmas annos difteria- tai dT-rokotetta 6 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen, jolloin saavutetaan ihanteellinen suoja tautia vastaan (katso kohta 5.1). Annosten määrä ja aikataulu määritetään paikallisten suositusten mukaisesti.

Repevaxia voidaan käyttää 5–10 vuoden annosteluvälein uusintarokotuksiin tehostamaan immunitettia kurkkumätää, jäykkäkouristusta ja hinkuyskää vastaan (ks. kohta 5.1). Uusintarokotukset tulee antaa virallisten suositusten mukaan.

Repevaxia voidaan käyttää tetanusaltistuksen jälkeisten vammojen hoitoon, joko yhdessä tetanusimmunoglobuliinin kanssa tai ilman tetanusimmunoglobuliinia mahdollisten paikallisten suositusten mukaan.

Repevax-rokotetta voidaan antaa raskaana oleville naisille toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana antamaan imeväiselle passiivisen suojan hinkuyskää vastaan (ks. kohdat 4.1, 4.4, 4.6 ja 5.1).

Antotapa

Yhden annoksen (0,5 ml) yksittäispistos Repevax annetaan lihakseen. Ensisijaisesti suositellaan hartialihasta.

Repevaxia ei tule antaa pakara-alueelle; intradermaalista tai subkutaanista antoreittiä ei tule käyttää (poikkeustapauksissa voidaan harkita subkutaanista antoreittiä, ks. kohta 4.4).

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks.kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Repevaxia ei pidä antaa henkilöille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä
 - difteria-, tetanus-, pertussis- tai poliorokotteille
 - mille tahansa muulle rokotteen aineosalle (ks. kohta 6.1)
 - mille tahansa valmistusprosessista peräisin oleville jäämille (formaldehydi, glutaarialdehydi, streptomysiini, neomysiini, polymyksiini B ja naudan seerumialbumiini), joita voi olla lopputuotteessa määriä, jotka eivät ole havaittavissa

- anafylaktinen tai muu allerginen reaktio aiemmille difteria- tai tetanustoksoideja, polioviruksia tai pertussista (soluttomia tai koko solu) sisältäneille rokotteille.
- Repevaxia ei saa antaa henkilöille, jotka ovat sairastuneet tuntemattomasta syystä johtuvaan enkefalopatiaan 7 päivän sisällä pertussista sisältävän aiemman rokotuksen jälkeen..
- Repevaxin antamista pitää muiden rokotusten tavoin lykätä, jos rokotettavalla on vakava akuutti kuumetauti. Lievä tulehdus (kuten lievä ylähengitystieinfektio) ei ole vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Repevaxia ei tule käyttää peruserokotuksena.

Repevax-tehosteannoksen ja aiempien difteria- ja/tai tetanustehosteannosten välisen aikajakson on oltava paikallisten suositusten mukainen. Kliiniset tutkimukset aikuisilla ovat osoittaneet, että se, annettiin Repevax-tehosteannos jo 4 viikon kuluttua vai vasta 5 vuoden kuluttua edeltäneestä tetanus- ja difteriarokotuksesta, ei vaikuttanut merkittävästi rokotteen antamiseen liittyvien haittavaikutusten määrään.

Ennen rokottamista

Ennen rokottamista on käytävä läpi rokotettavan sairaushistoria (etenkin aiemmat rokotukset ja niiden jälkeiset mahdolliset haittavaikutukset). Jos henkilöllä on ollut vakava tai voimakas reaktio 48 tunnin sisällä aiemman, samanlaisia aineosia sisältäneen rokotuksen jälkeen, Repevax-rokotuksen antamista tulee huolellisesti harkita.

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden yhteydessä, asianmukainen hoito ja valvonta on oltava välittömästi käytettävissä siltä varalta, että rokotteen antamisen jälkeen kehittyy harvinainen anafylaktinen reaktio.

Jos Guillain-Barrén oireyhtymää on esiintynyt 6 viikon sisällä aiemman tetanustoksoidia sisältävän rokotteen saamisesta, seuraavan tetanustoksoidia sisältävän rokotteen, kuten Repevax-rokotteen, antoa on harkittava huolella ja mahdollisia hyötyjä ja riskejä arvioiden.

Repevaxia ei pidä antaa henkilöille, joilla on etenevä tai epävakaa neurologinen häiriö, hallitsematon epilepsia tai etenevä enkefalopatia kunnes hoito on vakiintunut ja tila vakautunut.

Haittavaikutusten määrään ja voimakkuuteen tetanustoksoidiantigeenien saajilla vaikuttavat edellisten annosten lukumäärä ja tämänhetkinen antitoksiinitaso.

Immunosuppressiivinen hoito ja immuunivajavuustilat saattavat heikentää rokotteen immunogeenisuutta. Rokottamisen lykkäämistä mahdollisuuksien mukaan suositetaan, kunnes kyseinen tila on parantunut tai hoito päättynyt. Kaikesta huolimatta HIV-positiivisten henkilöiden ja kroonista immuunivajavuustilaa sairastavien henkilöiden, kuten AIDS-potilaiden, rokottamista suositetaan, vaikka vasta-ainevaste voikin olla normaalia heikompi.

Rokottamiseen liittyvät varotoimet

Älä anna injektiona verisuoneen tai ihon sisään.

Verenvuotoriskin vuoksi lihaksensisäinen injektio tulee antaa varovasti potilaille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on verenvuotohäiriöitä. Tällaisissa tilanteissa voidaan harkita Repevaxin antamista syvälle ihon alle, mutta silloin on olemassa myös suurempi paikallisreaktioiden vaara.

Pyörtymistä (synkopee) voi esiintyä injektioina annettavien rokotteiden, kuten Repevax-rokotteen, antamisen jälkeen tai jopa ennen rokottamista. Pyörtymisestä johtuvat vammat on estettävä ja tajunnan menetykseen liittyviin reaktioihin on varauduttava varotoimenpiteillä

Muut huomioitavat seikat

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin, Repevax-rokote ei välttämättä tuota suojaavaa immuunivastetta kaikilla henkilöillä (ks. kohta 5.1).

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että äidiltä saadut vasta-aineet saattavat heikentää immuunivastetta joillekin rokotteille imeväisillä, joiden äidit ovat raskauden aikana saaneet Triaxis-rokotteen. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kaikkien adsorboitujen rokotteiden antamisen jälkeen injektiokohtaan saattaa muodostua pitkään kestävä kovettuma, etenkin, jos rokote injektoidaan subkutaanisen kudoksen pintakerroksiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

REPEVAXIA voidaan antaa samanaikaisesti inaktivoitun influenssarokotteen kanssa. Tämä perustuu sellaisten kliinisten tutkimusten tuloksiin, joihin osallistui 60-vuotiaita tai tätä iäkkäämpiä henkilöitä.

REPEVAXIA voidaan antaa samanaikaisesti hepatiitti B -rokotteen kanssa.

Repevaxia voidaan antaa samanaikaisesti ihmisen papilloomavirusirokotteen (rekombinantti) kanssa ilman, että kummankaan rokotteen minkään komponenttien vasta-ainevaste merkitsevästi muuttuu. Kuitenkin on viitteitä, että HPV-rokotteiden vasta-ainevasteiden GMT:t ovat hieman matalampia samanaikaisen annon yhteydessä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Tämä perustuu kliiniseen tutkimukseen, jossa Repevax-rokote annettiin samanaikaisesti ensimmäisen Gardasil-annoksen kanssa (ks. kohta 4.8). Rokotukset on annettava eri raajoihin.

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden rokotteiden, biologisten valmisteiden tai lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty. Koska Repevax on inaktivoitu valmiste, se voidaan antaa muiden rokotteiden tai immunoglobuliinien kanssa samanaikaisesti eri pistokohtaan.

Jos rokotettava saa immunosuppressiivista hoitoa, ks. kohta 4.4 .

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Difteria- tai tetanustoksoideja tai inaktivoituja polioviruksia sisältävien rokotteiden ei ole havaittu raskaana olevilla naisilla aiheuttavan teratogeenisiä vaikutuksia.

Neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta (tiedot 310 raskaudesta), kahdesta prospektiivisesta havainnoivasta tutkimuksesta (tiedot 2 670 raskaudesta), neljästä retrospektiivisesta havainnoivasta tutkimuksesta (tiedot 81 701 raskaudesta) ja toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana Triaxis- tai Repevax-rokotteiden (Tdap-IPV, sisältää Repevax-rokotteiden Tdap-komponentin) saaneiden naisten passiivisesta seurannasta saaduissa turvallisuustiedoissa ei ole todettu rokotteeseen liittyviä raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen kohdistuvia haittavaikutuksia. Kuten muidenkaan inaktivoitujen rokotteiden kohdalla, ei ole odotettavissa, että minkään raskauskolmanneksen aikana annettu Repevax-rokote aiheuttaisi haittaa sikiölle. Raskauden aikana annettavan Repevax-rokotuksen hyödyt ja riskit on arvioitava.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Vähäisten kliinisten tietojen perusteella imeväisillä, joiden äidit ovat raskauden aikana saaneet Repevax-rokotteen, immuunivasteessa muille antigeeneille (kurkkumätä, jäykkäkouristus, polio, pneumokokki ja meningokokki) on interferenssiä. Useimmissa tapauksissa vasta-ainepitoisuudet pysyvät kuitenkin suojaavan tason kynnyksarvoa korkeampina.. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Imetys

Repevaxin vaikutusta imetyksen aikana ei ole määritetty. Koska Repevax sisältää kuitenkin toksoideja tai inaktivoituja antigeenejä, imettävälle lapselle ei oleteta aiheutuvan riskiä. Terveystieteiden ammattilaisten tulee arvioida Repevaxin käytöstä aiheutuvat hyödyt ja riskit imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Repevaxia ei ole arvioitu hedelmällisyystutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokotteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Repevaxilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

REPEVAXia annettiin kliinisissä tutkimuksissa kaikkiaan 1 384 henkilölle, joista 390 oli 3–6-vuotiaita lapsia ja 994 nuoria ja aikuisia. Yleisimmin ilmoitettuihin rokotuksen jälkeisiin reaktioihin kuuluivat paikalliset reaktiot pistoskohdassa (kipu, punoitus, turvotus). Nämä merkit ja oireet olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä, ja niitä esiintyi 48 tunnin kuluessa rokotuksesta (haittavaikutuksia on havaittu 24 tunnin ja 7 vuorokauden kuluessa rokotuksesta 3–6-vuotiailla lapsilla). Kaikki menivät ohi ilman jälkitauteja.

Paikallisia ja systeemisiä reaktioita näytti esiintyvän enemmän nuorilla kuin aikuisilla. Yleisin haitallinen reaktio molemmissa ikäryhmissä oli injektiokohdan kipu.

Viivästyneitä paikallisia haitallisia reaktioita (ts. paikallinen reaktio, joka alkaa tai muuttuu vaikeammaksi 3–14 vuorokauden kuluttua immunisaatiosta), kuten injektiokohdan kipu, eryteema ja turvotus, esiintyi alle 1,2 %:lla. Suurin osan haittavaikutuksista ilmoitettiin alkaneen ensimmäisten 24 tunnin aikana rokotuksen antamisesta.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 843 tervettä 11–17-vuotiasta tyttöä ja poikaa, ilmoitettiin enemmän pistoskohdan turvotusta ja päänsärkyä annettaessa ensimmäinen Gardasil-annos samanaikaisesti Repevaxin kanssa. Havaitut erot olivat < 10 % ja suurimmalla osalla tutkimushenkilöistä haittavaikutukset olivat ilmoitusten mukaan voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavien esiintymistiheyksien mukaan:

Hyvin yleinen	($\geq 1/10$)
Yleinen	($\geq 1/100$ - $< 1/10$)
Melko harvinainen	($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)

Harvinainen	($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen	($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäistapaukset
Tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja se sisältää myös haittatapahtumat, joista on raportoitu spontaanisti Repevaxin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti. Lasten haittatapahtumat on koottu kliinisistä tutkimuksista, joita tehtiin 3–5-vuotiaille ja 5–6-vuotiaille lapsille. Taulukossa esitetään korkein esiintymistiheys jommastakummasta ryhmästä. Koska markkinoille tulon jälkeiset tapahtumat on raportoitu vapaaehtoisesti populaatiosta, jonka koko ei ole tiedossa, ei ole aina mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintymistiheyttä tai todeta kausaalista suhdetta rokotteelle altistumiseen. Tämän vuoksi näiden haittavaikutusten yleisyydestä on annettu merkintä ”Tuntematon”.

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	36-vuotiaat lapset	Nuoret ja aikuiset
Veri ja imukudos	Tuntematon	Imusolmuketulehdus *	
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktiset reaktiot, kuten urtikaria, ödeema kasvoissa ja hengenahdistus*	
Hermosto	Hyvin yleinen		Päänsärky
	Yleinen	Päänsärky	
	Tuntematon	Kouristukset, vasovagaalinen synkopee, Guillain–Barrén oireyhtymä, kasvohalvaus, myeliitti, hartiapunoksen neuriitti, rokotetun raajan ohimenevä parestesia / hypoestesia, huimaus*	
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, pahoinvointi	Ripuli, oksentelu
	Tuntematon	Vatsakipu	

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	36-vuotiaat lapset	Nuoret ja aikuiset
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen	Ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Hyvin yleinen		Nivelkipu/nivelturvotus, lihaskipuis
	Yleinen	Nivelkipu/nivelturvotus	
	Tuntematon	Kipu raajassa, johon rokotus on annettu *	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys/heikotus, Kuume†	Väsymys/heikotus, vilunväreet
		Pistoskohdan kipuis, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan punoitus	
	Yleinen	Ärsytys, pistoskohdan ihotulehdus, pistoskohdan mustelmat, pistoskohdan kutina	Kuume†
	Tuntematon	Pahoinvointi§, kalpeus*, raajojen merkittävä turvotus†, injektio kohdan turvotus*	

* Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

† Kuumeeksi laskettiin lasten ryhmässä $\geq 37,5$ °C:n lämpötilat ja nuorten ja aikuisten ryhmässä ≥ 38 °C:n lämpötilat

‡ Ks. kohta c)

§ havaittiin olevan hyvin yleinen nuorilla ja aikuisilla Triaxis-valmisteella (Repevaxin Tdap-komponentti; sisältää samat määrät kurkkumätä- jäykkäkouristus- ja hinkuyskäantigeenejä) tehdyissä tutkimuksissa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Repevaxin antamisen jälkeen on ilmoitettu laajaa raajan turpoamista, joka saattaa ulottua pistoskohdasta yhteen tai molempiin niveliin ja johon usein liittyy eryteemaa ja joskus rakkuloita. Suurin osa näistä reaktioista esiintyi 48 tunnin sisällä rokotuksesta ja hävisi itsestään keskimäärin neljän päivän kuluessa ilman jälkitauteja.

Riski näyttää riippuvan aikaisemmin annettujen d/DtaP-rokoteannosten määristä ja on suurempi neljännen ja viidennen annoksen jälkeen.

Lapsipotilaat

Taulukossa 1 esitelty REPEVAXin turvallisuusprofiili 390 iältään 3–6-vuotiaan lapsen kohdalla on määritelty kahden kliinisen tutkimuksen perusteella:

- Kliinisessä tutkimuksessa 240 lapselle annettiin 3, 5 ja 12 kuukauden ikäisinä DTaP-rokote, mutta lisäännosta ei annettu toisen elinvuoden aikana. Nämä lapset saivat REPEVAXia 5–6-vuotiaina.
- 150 lapselle annettiin 2, 3 ja 4 kuukauden ikäisinä DTwP-rokote (lisäännosta ei annettu toisen elinvuoden aikana) ja nämä lapset saivat REPEVAXia 3–5-vuotiaina.

Molemmissa tutkimuksissa kaikkein systeemisimpien haittatapahtumien esiintyvyys 7–10 päivää rokotteen antamisen jälkeen oli alle 10 %. Vain kuumeesta ($\geq 37,5$ °C) ja väsymyksestä raportoitiin yli 10 %:ssa 3–6-vuotiaista potilaista. Lisäksi yli 10 %:ssa 3–5-vuotiaista potilaista raportoitiin ärtyisyyttä. (Ks. Taulukko 1).

Ohimenevästä käsivarren injektiokohdan vaikea-asteisesta turvotuksesta raportoitiin < 1 %:ssa 5–6-vuotiaista lapsista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokote difteriaa, tetanusta, hinkuyskää ja poliota vastaan
ATC-koodi: J07CA02

Kliiniset tutkimukset

Aikuisten, nuorten ja 3–6 vuoden ikäisten lasten immuunivaste yksi kuukausi Repevax-rokotuksen jälkeen, on esitetty alla olevassa taulukossa. Repevaxin käyttö 3–5-vuotiailla lapsilla perustuu tutkimuksiin, joissa Repevaxia annettiin difteria-, tetanus-, pertussis- ja poliorokotteen neljäntenä annoksena (ensimmäisenä tehosterokote).

Taulukko 2: Immuunivasteet 4 viikkoa rokotuksen jälkeen

Antigeeni	Kriteerit	Aikuiset ja nuoret* (n = 994)	5-6 -vuotiaat lapset [†] (n = 240)	3-5 -vuotiaat lapset [‡] (n = 148)
Difteria	≥ 0.1 IU/ml	92,8 %	99,4 %	100 %
Tetanus	≥ 0.1 IU/ml§	100 %	99,5 %	100 %
Pertussis				
Pertussistoksoidi	≥ 5 EU/ml**	99,7 %	91,2 %	99,3 %
Filamenttihe magglutiniini	≥ 5 EU/ml**	99,9 %	99,1 %	99,3 %
Pertaktiini	≥ 5 EU/ml**	99,6 %	100 %	100 %
Fimbriatyypit 2 + 3	≥ 5 EU/ml**	99,8 %	100 %	100 %

Polio 1	≥1:8	99,9 %	100 %	100 %
Polio 2	laimennos	100 %	100 %	100 %
Polio 3	≥1:8	100 %	100 %	100 %
	laimennos			
	≥1:8			
	laimennos			

* 10 vuoden iästä lähtien

† perusrokotuksena annettu solutonta pertussista sisältävää difteria-tetanus-pertussisvalmistetta 3 ja 5 kuukauden iässä, tehoste 12 kuukauden iässä

‡ perusrokotuksena annettu kokosolu pertussista sisältävää difteria-tetanus-pertussisvalmistetta 2, 3 ja 4 kuukauden iässä

§ ELISAlla mitattu

** EU = ELISA yksiköt: vasta-aine tasojen >5 EU/ml oletettiin olevan mahdollisia sijaismarkkereita hinkuyskältä suojaattaessa Storsaeter J. et al mukaan, Vaccine 1998; 16:1907-1916

Repevaxin turvallisuuden ja immunogeenisuuden aikuisilla ja nuorilla todettiin olevan vastaava kuin kertatehosteannoksella adsorboitua tetanus-difteria- tai tetanus-difteria-poliorokotetta, joka sisältää saman määrän tetanus- ja difteriatoksoideja ja inaktivoituja tyyppin 1, 2 ja 3 polioviruksia.

Aikuisten heikompi vaste difteriatoksoideille johtui todennäköisesti siitä, että osalla osallistujista oli epävarma tai puutteellinen immunisaatiotausta.

Serologisia korrelaatteja pertussissuojan antamiseksi ei ole määritetty. Verrattuna tuloksiin, jotka saatiin vuosina 1992–1996 tehdystä pertussissuojan tehokkuutta arvioivasta Sweden I -tutkimuksesta, jossa perusrokotus Sanofi Pasteur Limitedin pikkulapsille tarkoitetuilla solutonta pertussista sisältävillä difteria-tetanus-pertussisvalmisteilla antoi 85 %:n suojan hinkuyskää vastaan, katsotaan, että Repevax sai aikaan suojaavan immuunivasteen.

Myöhemmässä, Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vahvoja immuunivasteita yhden Repevax-annoksen jälkeen 3,5–4,0-vuotiailla lapsilla, joille oli annettu perusrokotuksena solutonta pertussista sisältävä yhdistelmärokote (DtaP-IPV -Hib) tai kokosolurokote (DTwP//Hib) ja OPV-rokote.

Serologisia seurantatutkimuksia suoritettiin lapsilla, nuorilla ja aikuisilla, jotka olivat saaneet yhden Repevax-tehosteannoksen. Viisi vuotta rokotuksen jälkeen serosuojaustasot ($\geq 0,01$ IU/ml) olivat kaikkien ikäryhmien tutkimushenkilöillä 100 % tetanuksen osalta sekä lapsilla ja nuorilla 96–100 % ja aikuisilla > 79 % difterian osalta. Polioviruksen eri tyyppien (1, 2 ja 3) serosuojaustasot ($\geq 1:8$ laimennos) olivat viisi vuotta rokotuksen jälkeen 95–100 % lapsilla, nuorilla ja aikuisilla. Kaikkien pertussis-antigeenien GMT:t olivat viisi vuotta rokotuksen jälkeen moninkertaiset verrattuna ennen rokotusta mitattuihin tasoihin, mikä viittaa kestävään pitkään aikavälin immuunivasteeseen kaikissa ikäryhmissä.

Vasta-aine vasteen pysyvyys

Keskeisiä tutkimuksia suoritettiin Triaxis-valmisteella antamaan serologista seurantatietoa 3, 5 ja 10 vuoden ajalta henkilöillä, jotka oli aikaisemmin immunisoitu yhdellä Triaxis-tehosteannoksella. Serosuojan pysyvyys kurkkumädän ja jäykkäkouristuksen osalta ja seropositiivisuus hinkuyskän osalta on koottu taulukkoon 3.

Taulukko 3 Serosuojan/seropositiivisuuden pysyvyysasteet lapsilla, nuorilla ja aikuisilla 3, 5 ja 10 vuotta Triaxis-annoksen (Repevaxin Tdap-komponentti) jälkeen (PPI Population: Protokollan mukainen immunogeeninen väestö¹)

		Lapset (4–6 vuotta) ²	Nuoret (11–17 vuotta) ²			Aikuiset (18–64 vuotta) ²		
Aikapiste		5 vuotta	3 vuotta	5 vuotta	10 vuotta	3 vuotta	5 vuotta	10 vuotta
Vasta-aine		N = 128–150	N = 300	N = 204–206	N = 28–39	N = 292	N = 237–238	N = 120–136
Kurkkumätä (SN, IU/ml)	≥0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥0,01	100,0	100,0	100,0	100,0	95,2	93,7	99,3
Jäykkäkouristus (ELISA, IU/ml)	≥0,1	97,3	100,0	100,0	100,0	99,0	97,1	100,0
Hinkuyskä (ELISA, IU/ml)	Sero-positiivisuus ³							
PT ⁴		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
FHA ⁵		97,3	100,0	99,5	100,0	99,3	100,0	100,0
PRN ⁶		95,3	99,7	98,5	100,0	98,6	97,1	99,3
FIM ⁷		98,7	98,3	99,5	100,0	93,5	99,6	98,5

N = niiden tutkittavien määrä, joilla on saatavilla olevat tiedot; SN: seroneutralisaatio, ELISA: Enzyme Linked Immunoassay
¹Soveltuvat tutkittavat, joiden immunogeenisyystiedot olivat saatavilla vähintään yhden antigeenin osalta annetussa aikapisteessä.

²Ikä, jolloin tutkittavat saivat annoksen Triaxis-rokotetta

³Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla oli vasta-aineita ≥4 EU/ML PT:lle, FHA:lle ja PRN:lle, ≥17 EU/ml FIM:lle 3 vuoden seurannassa; ≥4 EU/ml PT:lle, FIM:lle ja PRN:lle ja ≥3 EU/ml FHA:lle 5 ja 10 vuoden seurannassa

⁴ PT: Pertussistoksoidi

⁵ FHA: Filamenttihemagglutiniini

⁶ PRN: Pertaktiini

⁷ FIM: Fimbriatyypit

Repevaxilla tehdyissä serologisissa seurantatutkimuksissa serosuojaustasot (1:8 laimennos) jokaiselle poliovirukselle (tyyppi 1, 2 ja 3) olivat viisi vuotta rokotuksen jälkeen 95–100 % lapsilla, nuorilla ja aikuisilla ja 100 % aikuisilla 10 vuotta rokotuksen jälkeen.

Uusintarokotusta seuraava immunogeenisyys

Triaxis-rokotteen uusintarokotusta seuraava immunogeenisyys 10 vuotta aiemman Triaxis- tai REPEVAX-annoksen jälkeen on arvioitu. Kuukausi rokotuksen jälkeen ≥98,5 % tutkimukseen osallistuneista saavutti serosuojaavat vasta-ainetasot (≥0,1 IU/ml) kurkkumätää ja jäykkäkouristusta vastaan ja ≥84 % saavutti tehostevasteen hinkuyskän antigeeneille. (Hinkuyskän tehostevaste määriteltiin rokotuksen jälkeiseksi vasta-ainepitoisuudeksi, joka oli ≥4 kertaa LLOQ (Herkkyyusraja), jos rokotusta edeltävä taso oli < LLOQ; ≥4 kertaa rokotusta edeltävä taso, jos se oli ≥LLOQ mutta <4 kertaa LLOQ, tai ≥2 kertaa rokotusta edeltävä taso, jos se oli ≥4 kertaa LLOQ).

Serologian seurantaan ja toistuvan rokotuksen tietoihin perustuen Repevax-valmistetta voi käyttää kurkkumätärökoituksen (dT) tai dT-IPV-rokotuksen sijaan tehostamaan immuniteettia hinkuyskää vastaan kurkkumädän, jäykkäkouristuksen ja polion lisäksi.

Immunogeenisyys rokottamattomilla henkilöillä

Kun yksi annos Repavaxia oli annettu 330:lle ≥ 40 -vuotiaalle aikuiselle, jotka eivät olleet saaneet mitään difteriaa tai tetanusta sisältävää rokotetta viimeisten 20 vuoden aikana:

- $\geq 95,8$ % aikuisista oli vasta-aineille seropositiivisia (≥ 5 IU/ml) kaikille rokotetta sisältäville pertussis-antigeeneille
- 82,4 % ja 92,7 %:lla oli serologinen suoja difteriaa vastaan raja-arvolla $\geq 0,1$ ja $\geq 0,01$ IU/ml, tässä järjestyksessä
- 98,5 % ja 99,7 %:lla oli serologinen suoja tetanusta vastaan raja-arvolla $\geq 0,1$ ja $\geq 0,01$ IU/ml, tässä järjestyksessä
- $\geq 98,8$ %:lla oli serologinen suoja poliota vastaan (tyypit 1, 2 ja 3) diluution raja-arvolla $\geq 1:8$.

Kun 316 tutkittavalle annettiin kaksi ylimääräistä difteriaa, tetanusta ja polioviruksia sisältävää rokotetta yksi kuukausi ja kuusi kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen, serosuojaustasot olivat difteriaa vastaan 94,6 % ja 100 % ($\geq 0,1$ ja $\geq 0,01$ IU/mL, tässä järjestyksessä), tetanusta vastaan 100 % ($\geq 0,1$ IU/mL) ja poliota vastaan (tyypit 1, 2 ja 3) 100 % ($\geq 1:8$ diluutio) (katso taulukko 3).

Taulukko 4: Serologinen immuunivaste (serosuojaus-/serologiset vastetasot ja GMC/GMT) ennen rokitusta ja jokaisen annoksen jälkeen 3 annoksen rokotesarjassa, jossa ensimmäinen rokote oli Repavax (annos 1) ja 2 seuraavaa annosta Revaxis-valmistetta 1 kuukausi ja 6 kuukautta myöhemmin (annokset 2 ja 3) tutkittavilla, jotka on rokotettu rokotusohjelman (FAS) mukaisesti.

Antigeeni	Kriteerit	Ennen rokitusta	Annoksen 1 (Repevax) jälkeen	Annoksen 2 (Revaxis) jälkeen	Annoksen 3 (Revaxis) jälkeen
		N=330	N=330	N=325	N=316
Difteria (SN, IU/ml)	GMC	0,059	0,813	1,373	1,489
	95 %CI	[0,046; 0,077]	[0,624; 1,059]	[1,100; 1,715]	[1,262; 1,757]
	≥0,1	44,5 %	82,4 %	90,5 %	94,6 %
	95 %CI	[39,1; 50,1]	[77,9; 86,4]	[86,7; 93,4]	[91,5; 96,8]
	≥0,01	72,4 %	92,7 %	96,0 %	100 %
	95 %CI	[67,3; 77,2]	[89,4; 95,3]	[93,3; 97,9]	[98,8; 100]
Tetanus (ELISA, IU/ml)	GMC	0,48	6,82	7,60	5,46
	95 %CI	[0,39;0,60]	[5,92;7,87]	[6,77;8,52]	[5,01;5,96]
	≥0,1	81,2 %	98,5 %	100 %	100 %
	95 %CI	[76,6; 85,3]	[96,5; 99,5]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
	≥0,01	92,4 %	99,7 %	100 %	100 %
	95 %CI	[89,0; 95,0]	[98,3; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Polio (SN, 1/dil)					
Tyyppi 1	GMT	162,6	2869,0	2320,2	1601,9
	95 %CI	[133,6; 198,0]	[2432,9; 3383,4]	[2010,9; 2677,0]	[1425,4; 1800,3]
	≥8	93,3 %	99,4 %	100 %	100 %
	95 %CI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Tyyppi 2	GMT	164,5	3829,7	3256,0	2107,2
	95 %CI	[137,6;196,8]	[3258,5;4501,1]	[2818,2;3761,7]	[1855,7;2392,8]
	≥8	95,5 %	100 %	100 %	100 %
	95 %CI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Tyyppi 3	GMT	69,0	5011,4	3615,6	2125,8
	95 %CI	[56,9; 83,6]	[4177,4; 6012,0]	[3100,5; 4216,4]	[1875,5; 2409,6]
	≥8	89,1 %	98,8 %	99,7 %	100 %
	95 %CI	[85,2; 92,2]	[96,9; 99,7]	[98,3; 100]	[98,8; 100]
Pertussis (ELISA, EU/ml)					
PT¹	GMC	7,7	41,3		
	95 %CI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥5	-	96,3 %	-	-
	95 %CI		[93,6; 98,1]		
FHA²	GMC	28,5	186,7		
	95 %CI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥5	-	100 %	-	-
	95 %CI		[98,9; 100]		
PRN³	GMC	7,7	328,6		
	95 %CI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥5	-	99,4 %	-	-
	95 %CI		[97,8; 99,9]		
FIM2 & 3⁴	GMC	6,1	149,6		
	95 %CI	[5,2; 7,1]	[123,6; 181,0]		
	≥5	-	95,8 %	-	-
	95 %CI		[93,0; 97,7]		

GMC: Geometric Mean Concentration, vasta-ainekonsentraatioiden keskiarvo; GMT: Geometric Mean Titre, vasta-ainetitterien keskiarvo; CI: Confidence Interval, luottamusväli; SN: seroneutralisaatio; ELISA: Enzyme Linked Immunoassay, entsyymivälitteinen immunosorbenttimääritys; dil: diluutio

FAS: Full Analysis Set, koko analyysiaineisto – sisältää kaikki tutkittavat, jotka saivat tutkimusrokoteannoksen ja joille rokituksen jälkeinen immunogeenisuuden arviointi oli saatavilla.

¹ PT: Pertussistoksoidi

² FHA: Filamenttihemagglutiniini

³ PRN: Pertaktiini

⁴ FIM2&3: Fimbriatyypit 2 & 3

Vastasyntyneiden ja imeväisten saama passiivinen suoja hinkuuskää vastaan

Lukuisissa Triaxis- ja Repevax-rokotteilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa rokote annettiin raskaana oleville naisille lähinnä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, tehtyjä havaintoja:

- hinkuuskän vasta-ainevasteet ovat raskaana olevilla naisilla yleensä samanlaisia kuin naisilla, jotka eivät ole raskaana
- maternaaliset (äidiltä saadut) vasta-aineet hinkuuskääntigeeneille säilyvät 2–4 kuukautta syntymän jälkeen ja tähän saattaa liittyä imeväisen heikentynyt immuunivaste aktiiviselle immunisaatiolle hinkuuskää vastaan (ks. kohta 4.4)
- maternaalisen immunisaation tehokkuus hinkuuskää vastaan imeväisellä 3 ensimmäisen elinkuukauden aikana on arvioitu olevan > 90 %.

Taulukko 5: Rokotteen tehokkuus (VE) hinkuuskää vastaan pienillä imeväisillä, joiden äidit ovat saaneet Triaxis- tai Repevax-rokotteen raskauden aikana kolmessa retrospektiivisessä tutkimuksessa

Maa	Rokote	VE (95 % :n luottamusväli)	VE:n arviointimenetelmä	Seuranta-aika imeväisillä
Iso-Britannia	Repevax	93 % (81, 97)	kaltaistamaton tapaus-verrokki	3 kuukautta
Yhdysvallat	Triaxis*	91,4 % (19,5, 99,1)	kohorttiregressiomalli	2 kuukautta
Iso-Britannia	Repevax	93 % (89, 95)	seulonta (case-coverage)	3 kuukautta

* Yli 80 % tutkimuksessa käytetystä Tdap:sta.

5.2 Farmakokineetiikka

Rokotteilta ei vaadita farmakokineettisiä tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset toistuvan altistuksen toksisuustutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Fenoksisietanoli

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, Repevaxia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä. Hävitä rokote, jos se on päässyt jäätymään.

Pidä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml suspensiota esitetyssä ruiskussa (tyypin I lasi), jossa mäntäsuljin (klorobromobutyyl-, bromobutyyl- tai klorobutyylilastomeeri) ilman kiinteää neulaa, kärkisuojuus (klorobromobutyyl- tai synteettinen isopreeni-bromobutyylilastomeeri) – pakkauskoot 1, 10 tai 20.

0,5 ml suspensiota esitetyssä ruiskussa (tyypin I lasi), jossa mäntäsuljin (klorobromobutyyl-, bromobutyyl- tai klorobutyylilastomeeri) ilman kiinteää neulaa, kärkisuojuus (klorobromobutyyl- tai synteettinen isopreeni-bromobutyylilastomeeri) ja 1 tai 2 erillistä neulaa – pakkauskoot 1 tai 10.

0,5 ml suspensiota esitetyssä ruiskussa (tyypin I lasi), jossa mäntäsuljin (klorobromobutyyl-, bromobutyyl- tai klorobutyylilastomeeri) ja kiinteä neula ja neulansuojuus (läpinäkyvä polypropyleeninen jäykkä suojuus ja polyisopreeni) – pakkauskoot 1, 10 tai 20.

Mitkään Repevax-pakkausten tulpat, mäntäsulkimet ja suojukset eivät sisällä lateksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Parenteraaliset valmisteet on tarkastettava silmämääräisesti asiaankuulumattomien hiukkasten ja/tai värimuutosten varalta ennen käyttöä. Jos jompaakumpaa esiintyy, lääkevalmiste tulee hävittää.

Rokote on normaalisti ulkonäöltään homogeeninen, samea, valkoinen suspensio, johon voi säilytyksessä muodostua sakkaa. Esitetyttä ruiskua on ravistettava hyvin ennen rokottamista, jotta saadaan tasainen suspensio.

Kun ruiskussa ei ole kiinteää neulaa, tulee injektioneula työntää tiukasti kiinni esitetytyn ruiskun pätyyn ja kääntää 90 astetta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Neuloihin ei saa laittaa uudelleen kärkisuojusta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17190

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.09.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2020