

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 (Mahoney)	40 D-antigeeniyksikköä
Tyypit 2 (MEF1).....	8 D-antigeeniyksikköä
Tyypit 3 (Saukett).....	32 D-antigeeniyksikköä

Adsorboitu alumiinifosfaattiin..... 1,5 mg (0,33 mg Al³⁺)

* Euroopan farmakopeassa kuvatun määrityksen mukainen aktiivisuuden alempi luotettavuusraja (p = 0,95)

** Tuotettu Vero-soluissa.

Repevax voi sisältää pieniä määriä formaldehydiä, glutaraldehydiä, streptomysiiniä, neomysiiniä, polymysiini 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, 4.6 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 Repevax-rokotetta 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.

Repevax-rokotetta voidaan käyttää 5–10 vuoden annosteluvälein uusintarokotuksiin tehostamaan immunitettia kurkkumätää, jäykkäkouristusta ja hinkuyskää vastaan (ks. kohta 5.1).

Uusintarokotukset tulee antaa virallisten suositusten mukaan.

Repevax-rokotetta 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, 4.6 ja 5.1).

Antotapa

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

Repevax-rokotetta 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

- Repevax-rokotetta 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, poliovirusia tai pertussista (soluttomia tai koko solu) sisältäneille rokotteille.

- Repevaxrokotetta ei saa antaa henkilöille, jotka ovat sairastuneet tuntemattomasta syystä johtuvaan enkefalopatiaan 7 päivän sisällä pertussista sisältävän aiemman rokotuksen jälkeen..
- Repevaxrokotteen 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

Repevax-rokotetta 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.

Repevax-rokotetta ei pidä antaa henkilöille, joilla on etenevä tai epävaka 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 Repevax-rokotteen antamista syväälle 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).

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

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Repevax sisältää 1,01 milligrammaa alkoholia (etanolia) per 0,5 ml:n annos. Tämän lääkevalmisteeseen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Repevax-rokote voidaan antaa samanaikaisesti hepatiitti B -rokotteen kanssa.

Repevax-rokote voidaan antaa samanaikaisesti ihmisen papilloomavirusirokotteen (rekombinantti) kanssa ilman, että kummankaan rokotteiden minkään komponenttien vasta-ainevaste merkitsevästi muuttuu. Kuitenkin on viitteitä, että HPV-rokotteen vasta-aineiden 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

Repevax-rokotetta voidaan käyttää toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana virallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta (tiedot 310 raskaudesta), yhdestä prospektiivisesta havainnoivasta tutkimuksesta (tiedot 546 raskaudesta), viidestä retrospektiivisesta havainnoivasta tutkimuksesta (tiedot 124 810 raskaudesta) ja toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana Repevax- tai Triaxis-rokotteen (Tdap: sisältää samat määrät jäykkäkouristus-, kurkkumätä- ja hinkuyskäntigeeneja kuin Repevax) 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.

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

Katso kohdasta 5.1 tiedot raskauden aikana annetun rokotuksen immuunivasteesta ja tehokkuudesta hinkuyskän estämisessä imeväisillä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Repevax-rokotetta ei ole arvioitu hedelmällisyystutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokotteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Repevax-rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Repevax-rokotetta 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. Suurimman 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 Repevax-rokotteen 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	(≥1/10)
Yleinen	(≥1/100 - <1/10)
Melko harvinainen	(≥1/1 000 - <1/100)
Harvinainen	(≥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 Repevax-rokotteen 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 kudus	Yleinen	Ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen		Nivelkipu/nivelturvotus, lihaskipu
	Yleinen	Nivelkipu/nivelturvotus	
	Tuntematon	Kipu raajassa, johon rokotus on annettu *	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys/heikotus, Kuume†	Väsymys/heikotus, vilunväreet
		Pistoskohdan kipu, 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 (Repevax-rokotteen Tdap-komponentti; sisältää samat määrät kurkkumätä- jäykkäkouristus- ja hinkuyskäantigeenejä) tehdyissä tutkimuksissa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Repevax-rokotteen 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 Repevax-rokotteen 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 lisäannosta ei annettu toisen elinvuoden aikana. Nämä lapset saivat Repevax-rokotteen 5–6-vuotiaina.
- 150 lapselle annettiin 2, 3 ja 4 kuukauden ikäisinä DTwP-rokote (lisäannosta ei annettu toisen elinvuoden aikana) ja nämä lapset saivat Repevax-rokotteen 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: Bakteeri- ja virusrokotteet yhdistelmävalmisteenä. Rokote difteriaa, tetanusta, hinkuyskää ja poliota vastaan
ATC-koodi: J07CA02

Kliiniset tutkimukset

3–6 vuoden ikäisten lasten, nuorten ja aikuisten immuunivaste yksi kuukausi Repevax-rokotuksen jälkeen on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko 2: Immuunivasteet 4 viikkoa Repevax-rokotuksen jälkeen

Vasta-aine	Kriteerit	3–5-vuotiaat lapset ¹ (n = 148)	5–6 -vuotiaat lapset ² (n = 240)	Aikuiset ja nuoret ³ (n = 994)
Difteria (SN, IU/ml)	$\geq 0,1$	100 %	99,4 %	92,8 %
Tetanus (ELISA, IU/ml tai EU/ml) ⁴	$\geq 0,1$	100 %	99,5 %	100 %
Pertussis (ELISA, EU/ml)				
Pertussistoksoidi	$\geq 5^5$	99,3 %	91,2 %	99,7 %
Filamenttihemagglutiniini		99,3 %	99,1 %	99,9 %
Pertaktiini		100 %	100 %	99,6 %
Fimbriatyypit 2 + 3		100 %	99,5 %	99,8 %

IPV (SN, titteri)	$\geq 1:8$	100 %	100 %	99,9 %
Tyyppi 1		100 %	100 %	100 %
Tyyppi 2		100 %	100 %	100 %
Tyyppi 3				

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: ELISA-yksikkö; IPV: inaktivoitu poliorokote; IU: kansainvälinen yksikkö; n: niiden osallistujien määrä, jotka saivat Repevax-rokotteen; SN: seroneutralisaatio.

¹U01-Td5I-303-tutkimus ja U02-Td5I-402-tutkimus tehtiin Isossa-Britanniassa lapsilla, jotka olivat aiemmin saaneet perusrokotuksena DTwP- ja OPV-rokotteen 2, 3 ja 4 kuukauden iässä. U01-Td5I-303-tutkimukseen otettiin 3,5–5-vuotiaita lapsia. U02-Td5I-402-tutkimukseen otettiin 3–3,5-vuotiaita lapsia.

²Sweden 5.5 -tutkimus tehtiin Ruotsissa 5–6-vuotiailla lapsilla, jotka olivat aiemmin saaneet perusrokotuksena DTaP- ja IPV-rokotteen 3, 5 ja 12 kuukauden iässä.

³TD9707- ja TD9809-tutkimukset tehtiin Kanadassa. TD9707-tutkimukseen otettiin 11–17-vuotiaita nuoria ja 18–64-vuotiaita aikuisia. TD9809-tutkimukseen otettiin 11–14-vuotiaita nuoria.

⁴Tetanusyksiköt vaihtelivat tutkimuslaboratorion mukaan. Tulokset ilmoitettiin Sweden 5.5 -tutkimuksen osalta IU/ml-yksiköissä ja muiden tutkimusten osalta EU/ml-yksiköissä.

⁵Vasta-ainetasojen ≥ 5 EU/ml oletettiin olevan mahdollisia sijaismarkkereita hinkuyskältä suojattaessa Storsaeter J. et al mukaan, Vaccine 1998; 16:1907-1916

Repevax-rokotteen käyttö 3–6-vuotiaille lapsille perustuu tutkimuksiin, joissa Repevax-rokotetta annettiin kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- ja poliorokotteiden neljäntenä annoksena (ensimmäisenä tehosteannoksena). Aiemmin joko kokosolupertussisrokotteen (DTwP) ja OPV-rokotteen (Isossa-Britanniassa tehdyt tutkimukset; iät 3–5 vuotta) tai soluttoman pertussisrokotteen (DTaP) ja IPV-rokotteen (Ruotsissa tehty tutkimus; iät 5–6 vuotta) imeväisiässä perusrokotuksena saaneilla lapsilla havaittiin Repevax-kerta-annoksen jälkeen vahvoja immuunivasteita.

Repevax-rokotteen 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 tyyppi 1, 2 ja 3 polioviruksia. Aikuisten heikompi vaste difteriatoksoideille johtui todennäköisesti siitä, että osalla osallistujista oli epävarma tai puutteellinen immunisaatiotausta.

Serologisia korrelaatioita pertussissuojan muodostumisesta ei ole määritetty. Verrattuna tuloksiin, jotka saatiin vuosina 1992–1996 tehdystä pertussissuojan tehokkuutta arvioivasta Sweden I -tutkimuksesta, jossa perusrokotus Sanofi Pasteurin pikkulapsille tarkoitetuilla solutonta pertussista sisältävillä difteria-tetanus-pertussisvalmisteilla antoi 85 %:n suojan hinkuyskää vastaan, katsotaan, että Repevax sai kliinisissä tutkimuksissa aikaan suojaavan immuunivasteen lapsilla, nuorilla ja aikuisilla.

Vasta-aineasteen 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 (Repevax-rokotteen Tdap-komponentti) jälkeen (PPI Population: Protokollan mukainen immunogeeninen väestö¹)

	Lapset (4–6 vuotta) ²	Nuoret (11–17 vuotta) ³			Aikuiset (18–64 vuotta) ³		
Aika Triaxis-annoksen antamisesta	5 vuotta	3 vuotta	5 vuotta	10 vuotta	3 vuotta	5 vuotta	10 vuotta

Osallistujat		N = 128–150	N = 300	N = 204–206	N = 28–39	N = 292	N = 237–238	N = 120–136
Vasta-aine		Serosuoja/seropositivisuus (%)						
Kurkkumätä (SN, IU/ml)	≥0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3
Jäykkäkouristus (ELISA, IU/ml)	≥0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Hinkuyskä (ELISA, EU/ml)	Sero-positivisuus ⁴							
PT		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
FHA		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100
PRN		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU-ELISA-yksikkö; IU: kansainvälinen yksikkö; N: niiden osallistujien määrä, joiden tiedot ovat saatavilla; PPI: tutkimussuunnitelman mukainen immunogeenisuus; SN: seroneutralisaatio

¹Soveltuvat osallistujat, joiden immunogeenisyystiedot olivat saatavilla vähintään yhden vasta-aineen osalta annetussa aikapisteessä.

²Td508-tutkimus tehtiin Kanadassa 4–6-vuotiailla lapsilla.

³Td506-tutkimus tehtiin Yhdysvalloissa 11–17-vuotiailla nuorilla ja 18–64-vuotiailla aikuisilla.

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

Repevax-rokotteella toteutetuista seurantatutkimuksista saadaan serologiaa koskevia tietoja 1, 3, 5 ja 10 vuoden kohdalla henkilöistä, jotka ovat aiemmin saaneet yhden Repevax-tehosteannoksen. Taulukossa 4 esitetään yhteenvetona serosuojan säilyminen kurkkumätää ja jäykkäkouristusta vastaan, seropositivisuus hinkuyskälle ja seroprotektiiviset vasta-ainetasot (≥ 1:8 laimennos) kullekin poliovirukselle (tyypit 1, 2 ja 3).

Taulukko 4: Serosuoja-/seropositivisuusosuuksien (%) pysyvyys lapsilla, nuorilla ja aikuisilla 1, 3, 5 ja 10 vuoden kuluttua Repevax-annoksen antamisesta (ITT-populaatio¹)

Aika Repevax-annoksen antamisesta	Lapset (3,5–5-vuotiaat) ²			Nuoret (11–17-vuotiaat) ²				Aikuiset (18–64-vuotiaat) ²				
	1 vuosi	3 vuotta	5 vuotta	1 vuosi	3 vuotta	5 vuotta	10 vuotta	1 vuosi	3 vuotta	5 vuotta	10 vuotta	
Osallistujat	N = 36–37	N = 36	N = 38–48	N = 64	N = 117	N = 108	N = 97–107	N = 32	N = 135–136	N = 127	N = 67–79	
Vasta-aine	Serosuoja/seropositivisuus, %											
Kurkkumätä (SN, IU/ml)	≥ 0,1	89,2	72,2	75,0	71,9	85,2	77,1	68,5	62,5	55,6	35,2	32,9
	≥ 0,01	100	100	100	100	99,1	96,2	99,1	90,6	91,9	79,2	84,8

Jäykkä-kouristus (ELISA, IU/ml)	≥ 0,1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Hinkuyskä (ELISA, EU/ml)	Sero-positiivisuus ^{3,4}											
PT		89,2	61,1	55,3	98,4	96,6	99,1	87,6	100	97,1	97,6	91,0
FHA		100	94,4	100	100	99,1	99,1	98,1	100	100	100	100
PRN		97,3	91,7	95,7	100	99,1	100	88,8	100	99,3	98,4	93,7
FIM		100	100	95,7	98,4	98,3	98,1	100	93,8	94,1	93,7	98,7
IPV (SN, titteri)	≥ 1:8											
Tyyppi 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Tyyppi 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Tyyppi 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: ELISA-yksikkö; IPV: inaktivoitu poliorokote; ITT: lähtöryhmien mukainen populaatio; IU: kansainvälinen yksikkö; N: niiden osallistujien määrä, joiden tiedot ovat saatavilla; NA: ei analysoitu; SN: seroneutralisaatio.

¹ ITT-populaatio: U01-Td51-303-LT-tutkimus: Soveltuvat osallistujat, joiden immunogeenisuustiedot olivat saatavilla vähintään yhden vasta-aineen osalta määriteltynä ajankohtana ja vuoden 5 kohdalla. TD9707-LT-tutkimus: Soveltuvat osallistujat, joiden immunogeenisuustiedot olivat saatavilla vähintään yhden vasta-aineen osalta määriteltynä ajankohtana.

² U01-Td51-303-LT-tutkimus tehtiin Irossa-Britanniassa 3,5–5-vuotiailla lapsilla; TD9707-LT-tutkimus tehtiin Kanadassa 11–17-vuotiailla nuorilla ja 18–64-vuotiailla aikuisilla.

³ U01-Td51-303-LT-tutkimus: niiden osallistujien prosenttiosuus, joilla oli vasta-aineita ≥ 5 EU/ml PT:lle, ≥ 3 FHA:lle ja ≥ 4 PRN:lle ja FIM:lle 1 vuoden seurannassa; ≥ 4 EU/ml PT:lle, FIM:lle ja PRN:lle ja ≥ 3 EU/ml FHA:lle 3 ja 5 vuoden seurannassa.

⁴ TD9707-LT-tutkimus: niiden osallistujien prosenttiosuus, joilla oli vasta-aineita ≥ 5 EU/ml PT:lle, ≥ 3 EU/ml FHA:lle ja PRN:lle ja ≥ 17 EU/ml FIM:lle kaikkinä ajankohtina paitsi 10 vuoden kohdalla; ≥ 4 EU/ml PT:lle, FIM:lle ja PRN:lle ja ≥ 3 EU/ml FHA:lle 10 vuoden seurannassa.

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 (herkkyysraja), 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 kurkkumätärrokotuksen (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:

- ≥ 95,8 % aikuisista oli vasta-aineille seroposiivisia (≥ 5 IU/ml) kaikille rokotetta sisältäville pertussis-antigeeneille
- 82,4 % ja 92,7 %:lla oli serologinen suoja difteriaa vastaan raja-arvolla ≥ 0,1 ja ≥ 0,01 IU/ml, tässä järjestyksessä
- 98,5 % ja 99,7 %:lla oli serologinen suoja tetanusta vastaan raja-arvolla ≥ 0,1 ja ≥ 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 5: Serologinen immuunivaste (serosuojaus-/serologiset vastetasot ja GMC/GMT) ennen rokotusta 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 rokotusta	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)					
PT	GMC	7,7	41,3		
	95 %CI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥5	-	96,3 %	-	-
	95 %CI		[93,6; 98,1]		
FHA	GMC	28,5	186,7		
	95 %CI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥5	-	100 %	-	-
	95 %CI		[98,9; 100]		
PRN	GMC	7,7	328,6		
	95 %CI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥5	-	99,4 %	-	-
	95 %CI		[97,8; 99,9]		
FIM	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 rokotuksen jälkeinen immunogeenisuuden arviointi oli saatavilla.

Immunogeenisuus raskaana olevilla naisilla

Hinkuyskän vasta-ainevasteet ovat raskaana olevilla naisilla yleensä samankaltaisia kuin naisilla, jotka eivät ole raskaana. Rokottaminen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana on optimaalista vasta-aineiden siirtymisen kannalta kehittyvään sikiöön.

Immunogeenisuus hinkuyskää vastaan imeväisillä (< 3 kuukauden ikäisillä), joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Kahdesta julkaistusta, satunnaistetusta, kontrolloidusta tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että hinkuyskän vasta-ainepitoisuudet olivat korkeammat syntymähetkellä ja 2 kuukauden iässä (toisin sanoen ennen ensimmäisten rokotusten antamista) sellaisilla imeväisillä, joiden äidit olivat saaneet Triaxis-rokotteen raskauden aikana verrattuna imeväisiin, joiden äitejä ei ollut rokotettu hinkuyskää vastaan raskauden aikana.

Ensimmäisessä tutkimuksessa 33 raskaana olevaa naista sai Triaxis-rokotteen ja 15 naista sai keittosuolaliuosta sisältävän lumerokotteen raskausviikolla 30–32. Hinkuyskän PT-, FHA-, PRN- ja FIM-antigeenien vasta-ainepitoisuuksien keskiarvot (GMC) (EU/ml) rokotettujen naisten imeväisillä olivat syntymähetkellä: PT 68,8, FHA 234,2, PRN 226,8 ja FIM 1 867,0 ja 2 kuukauden iässä: PT 20,6, FHA 99,1, PRN 75,7 ja FIM 510,4. Verrokkiryhmän imeväisillä vastaavat GMC-lukemat olivat syntymähetkellä: PT 14,0, FHA 25,1, PRN 14,4 ja FIM 48,5 ja 2 kuukauden iässä: PT 5,3, FHA 6,6, PRN 5,2 ja FIM 12,0. GMC-suhteet (Triaxis/verrokkiryhmä) olivat syntymähetkellä: PT 4,9, FHA 9,3, PRN 15,8 ja FIM 38,5 ja 2 kuukauden iässä: PT 3,9, FHA 15,0, PRN 14,6 ja FIM 42,5.

Toisessa tutkimuksessa 134 raskaana olevaa naista sai Triaxis-rokotteen ja 138 sai jäykkäkouristus- ja kurkkumätävertailurokotteen keskimäärin raskausviikolla 34,5. Hinkuyskän PT-, FHA-, PRN- ja FIM-antigeenien vasta-aineiden GMC-lukemat (EU/ml) rokotettujen naisten imeväisillä olivat syntymähetkellä: PT 54,2, FHA 184,2, PRN 294,1 ja FIM 939,6 ja 2 kuukauden iässä: PT 14,1, FHA 51,0, PRN 76,8 ja FIM 220,0. Verrokkiryhmän imeväisillä vastaavat GMC-lukemat olivat syntymähetkellä: PT 9,5, FHA 21,4, PRN 11,2 ja FIM 31,5 ja 2 kuukauden iässä: PT 3,6, FHA 6,1, PRN 4,4 ja FIM 9,0. GMC-suhteet (Triaxis/verrokkiryhmä) olivat syntymähetkellä: PT 5,7, FHA 8,6, PRN 26,3 ja FIM 29,8 ja 2 kuukauden iässä: PT 3,9, FHA 8,4, PRN 17,5 ja FIM 24,4.

Näiden korkeampien vasta-ainepitoisuuksien pitäisi tarjota imeväisille passiivinen immuniteetti hinkuyskää vastaan ensimmäisten 2–3 elinviikon aikana, kuten havainnoivissa tehokkuutta arvioineissa tutkimuksissa on osoitettu.

Immunogeenisuus imeväisillä ja taaperoilla, joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Useissa julkaistuissa tutkimuksissa arvioitiin imeväisten rutiininomaisen rokottamisen aikaansaamaa immunogeenisuutta raskausaikana Repevax- tai Triaxis-rokotteen saaneiden naisten imeväisillä. Tietoja imeväisten vasteesta hinkuyskän ja muiden kuin hinkuyskän antigeeneille arvioitiin ensimmäisen elinvuoden aikana.

Raskauden aikana annettujen Repevax- tai Triaxis-rokotteen kautta äidiltä saadut vasta-aineet saattavat heikentää imeväisen immuunivastetta aktiiviselle immunisaatiolle hinkuyskää vastaan. Saatavilla olevien epidemiologisten tutkimusten perusteella tällä immuunivasteen heikentymisellä ei välttämättä ole kliinistä merkitystä.

Useista tutkimuksista saaduissa tiedoissa ei havaittu kliinisesti merkittävää heikentymistä raskauden aikana Repevax- tai Triaxis-rokotteen saaneiden äitien imeväisten tai taaperoikäisten vasteissa kurkkumätä- tai jäykkäkouristusrokotteen, *Haemophilus influenzae* tyyppi B -rokotteen, IPV-rokotteen tai pneumokokkrokotteen antigeeneille.

Tehokkuus hinkuyskää vastaan imeväisillä, joiden äidit on rokotettu raskauden aikana

Rokotteen tehokkuutta hinkuyskää vastaan kolmannella raskauskolmanneksella rokotettujen äitien imeväisillä ensimmäisten 2–3 elinkuukauden aikana on arvioitu kolmessa havainnoivassa tutkimuksessa. Rokotteen tehokkuus oli kaiken kaikkiaan > 90 %.

Taulukko 6: Rokotteen tehokkuus (VE) hinkuyskää 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	2 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. Noin 99 % naisista sai Triaxis-rokotteen.

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

Fenoksietanoli
Etanoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Adjuvantti, ks. kohta 2

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, Repevax-rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä. Hävitä rokote, jos se on päässyt jäätymään. Pidä esitetytty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasi), jossa mäntäsuljin (klorobutyylie lastomeeri) ilman kiinteää neulaa, kärkisuojuus (synteettinen isopreeni-bromobutyylie lastomeeri) – pakkauskoot 1, 10 tai 20.

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasi), jossa mäntäsuljin (klorobutyylie lastomeeri) ilman kiinteää neulaa, kärkisuojuus (synteettinen isopreeni-bromobutyylie lastomeeri) ja 1 tai 2 erillistä neulaa – pakkauskoot 1 tai 10.

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. Esitäytettyä ruiskua on ravistettava hyvin ennen rokottamista, jotta saadaan tasainen suspensio.

Kun ruiskussa ei ole kiinteää neulaa, tulee injektioneula työntää tiukasti kiinni esitäytetyn 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

30.08.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Repevax, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Vaccin mot difteri, tetanus, pertussis (acellulärt, komponent) och (inaktiverat) poliomyelit (adsorberat, lägre antigenhalt)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (0,5 ml) innehåller:

Tetanustoxoid	inte mindre än 20 IU* (5 Lf)
Difteritoxoid	inte mindre än 2 IU* (2 Lf)
Pertussisantigener	
Pertussistoxoid	2,5 mikrogram
Filamentöst hemagglutinin	5 mikrogram
Fimbria typ 2 och 3	5 mikrogram
Pertaktin	3 mikrogram
Poliovirus (Inaktiverat)**	
Typ 1 (Mahoney).....	40 D-antigenenheter
Typ 2 (MEF1)	8 D-antigenenheter
Typ 3 (Saukett).....	32 D-antigenenheter
Adsorberat på aluminiumfosfat	1,5 mg (0,33 mg Al ³⁺)

* Som nedre konfidensgräns (p = 0,95) för aktivitet mätt enligt den analys som beskrivs i den europeiska farmakopén.

** Framställt i veroceller.

Repevax kan innehålla spår av formaldehyd, glutaraldehyd, streptomycin, neomycin, polymyxin B och bovin serumalbumin, som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3 och 4.4). För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Repevax är en homogen, grumlig vit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Repevax (Tdap-IPV) är avsett för:

aktiv immunisering mot difteri, stelkramp, kikhosta och poliomyelit hos personer från 3 års ålder, som en boosterdos efter primär-immunisering.

Passivt skydd mot kikhosta (pertussis) hos spädbarn när barnets moder fått vaccinet under graviditeten (se avsnitt 4.2, 4.6 och 5.1).

Repevax ska användas enligt officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En engångsinjektion av en (0,5 ml) dos rekommenderas för alla berörda åldersgrupper.

Repevax kan ges till ungdomar och vuxna med okänd vaccinationsstatus eller ofullständig vaccination mot difteri eller stelkramp som en del av en vaccinationsserie för att skydda mot kikhosta och polio och i de flesta fall även mot stelkramp och difteri. En ytterligare dos av difteri- och stelkrampsinnehållande (dT) vaccin kan administreras en månad senare, följt av en tredje dos av difteri- eller dT-innehållande vaccin 6 månader efter den första dosen för att optimera skyddet mot sjukdomarna (se avsnitt 5.1). Antalet doser och administreringstidpunkterna ska avgöras i enlighet med officiella rekommendationer.

Repevax kan användas för revaccination med ett intervall på 5 till 10 år för att stärka immuniteten mot difteri, stelkramp och kikhosta (se avsnitt 5.1).

Revaccinationer bör ges i enlighet med officiella rekommendationer.

Repevax kan användas med eller utan samtidig administrering av tetanusimmunoglobulin vid behandling av skador med risk för stelkramp i enlighet med officiella rekommendationer.

Repevax kan ges till en gravid kvinna under den andra eller tredje trimestern för att spädbarnet ska få ett passivt skydd mot kikhosta (se avsnitt 4.1, 4.6 och 5.1).

Administreringssätt

En engångsinjektion av en dos (0,5 ml) Repevax ska administreras intramuskulärt, helst i deltoideusmuskeln.

Repevax ska inte administreras i glutealområdet, intradermalt eller subkutant (i undantagsfall kan subkutan administrering övervägas, se avsnitt 4.4).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Repevax ska inte ges till personer med känd överkänslighet:
 - mot vacciner mot difteri, stelkramp, kikhosta eller poliomyelit
 - mot några andra komponenter i vaccinet (se avsnitt 6.1)
 - mot något restämne som överförs från tillverkningen (formaldehyd, glutaraldehyd, streptomycin, neomycin, polymyxin B och bovint serumalbumin), som kan finnas kvar i icke påvisbara spårmängder.
- Anafylaktisk eller annan allergisk reaktion mot tidigare vacciner som innehåller difteri eller tetanustoxoider, poliovirus eller kikhosta (cellfri eller helcell).

- Repevax ska inte administreras till personer som fått encefalopati av okänd etiologi inom 7 dagar efter tidigare vaccination med ett pertussis-innehållande vaccin.
- Som för andra vacciner ska vaccination med Repevax uppskjutas vid akut svår infektionssjukdom med feber. Lindrig infektion (såsom en mild övre luftvägsinfektion) utgör dock ingen kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

Repevax ska inte användas för primärimmunisering.

Officiella rekommendationer om intervallet mellan en boosterdos av Repevax och föregående boosterdos av difteri- och/eller tetanusinnehållande vacciner ska i allmänhet följas. Kliniska studier på vuxna har visat att det inte fanns någon kliniskt relevant skillnad i frekvensen för biverkningar av Repevax, vare sig det administrerades så tidigt som 4 veckor eller minst 5 år efter en föregående dos av tetanus- och difteri innehållande vaccin.

Före vaccination

Vaccinationen ska föregås av en genomgång av personlig anamnes (särskilt tidigare vaccinationer och eventuella biverkningar). Hos personer som tidigare haft en allvarlig eller svår reaktion inom 48 timmar efter en tidigare injektion med ett vaccin innehållande liknande komponenter, måste administrering av Repevax noga övervägas.

Som för alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Om Guillain-Barrés syndrom har uppkommit inom 6 veckor efter tidigare administrering av ett vaccin som innehåller tetanustoxoid, ska beslutet att ge ett vaccin som innehåller tetanustoxoid, såsom Repevax, baseras på noggrant övervägande av möjliga fördelar och eventuella risker.

Repevax ska inte administreras till personer med progressiv eller instabil neurologisk sjukdom, okontrollerad epilepsi eller progressiv encefalopati förrän en behandlingsregim har fastställts och tillståndet har stabiliserats.

Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar hos mottagare av tetanustoxoidantigener påverkas av antalet tidigare doser och den nuvarande nivån av antitoxiner.

Vaccinets immungenicitet kan minskas genom immunsuppressiv behandling eller nedsatt immunförsvar. Om möjligt, ska vaccinationen skjutas upp tills sådan sjukdom eller behandling har upphört. Vaccination av personer med hiv-infektion eller personer med kroniskt nedsatt immunförsvar, t.ex. aids rekommenderas även om antikroppssvaret kan vara nedsatt.

Försiktighet vid administrering

Får inte administreras intravaskulärt eller intradermalt.

Intramuskulära injektioner ska ges med försiktighet till patienter som får behandling med anti-koagulantia eller som lider av koagulationsrubbningar, eftersom de löper risk för blödning. I dessa fall kan administrering av Repevax genom djup subkutan injektion övervägas, även om det finns en risk för ökade lokala reaktioner.

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före administrering av injicerbara vacciner, såsom Repevax. Rutiner ska finnas på plats för att undvika skada vid fall och hantera reaktioner vid svimning.

Övriga överväganden

Som för alla vacciner uppnås eventuellt inte ett skyddande immunsvär hos alla vaccinerade (se avsnitt 5.1).

En kvarvarande knöl vid injektionsstället kan uppstå med alla adsorberade vacciner, i synnerhet om de administreras ytligt i subkutan vävnad.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Hjälpämnen med känd effekt

Repevax innehåller 1,01 mg alkohol (etanol) per dos om 0,5 ml. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på resultat från en klinisk prövning på personer i åldern 60 år och äldre kan Repevax administreras samtidigt med en dos inaktiverat influensavaccin.

Repevax kan administreras samtidigt med en dos hepatit B-vaccin.

Repevax kan administreras samtidigt med en dos rekombinant vaccin mot humant papillomvirus (HPV), utan att antikroppssvaret på någon av komponenterna i dessa två vacciner betydligt förändras. En tendens till lägre GMT-nivåer av HPV-antikroppar observerades i gruppen med samtidig administrering. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte känd. Detta är baserat på resultaten från en klinisk prövning i vilken Repevax administrerades samtidigt som den första dosen av Gardasil (se avsnitt 4.8). Vaccinerna ska ges i olika armar.

Interaktionsstudier med andra vacciner, biologiska produkter eller läkemedel har inte genomförts. I enlighet med allmänna vaccinationsriktlinjer kan dock Repevax, eftersom det är ett inaktiverat vaccin, administreras samtidigt med andra vacciner eller immunoglobuliner vid separata injektionsställen.

Vid immunsuppressiv terapi, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Repevax kan användas under den andra eller tredje graviditetstrimestern i enlighet med officiella rekommendationer (se avsnitt 4.2).

Säkerhetsdata från 4 randomiserade kontrollerade studier (310 graviditetsutfall), 1 prospektiva observationsstudier (546 graviditetsutfall), 5 retrospektiva observationsstudier (124 810 graviditetsutfall) och från passiv övervakning av kvinnor som fått Repevax eller Triaxis (Tdap: innehåller samma mängder stelkramps-, difteri- och kikhosteantigener som Repevax) under den andra eller tredje trimestern har inte visat några vaccinrelaterade biverkningar på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Som med andra inaktiverade vacciner förväntas inte vaccination med Repevax skada fostret under någon trimester.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

För information om immunsvaret efter vaccination under graviditet och effektiviteten av vaccinet mot kikhosta hos spädbarn, se avsnitt 5.1.

Amning

Effekten av administrering av Repevax under amning har inte bedömts. Eftersom Repevax innehåller toxoider eller inaktiverade antigener förväntas det inte utgöra någon risk för spädbarn som ammas. Riskerna och fördelarna med att ge Repevax till ammande kvinnor ska bedömas av hälsovårdspersonal.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier med Repevax har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Repevax har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar gavs Repevax till totalt 1 384 personer, inklusive 390 barn i åldern 3 till 6 år, och 994 ungdomar och vuxna. De vanligast rapporterade reaktionerna efter vaccination omfattade lokala reaktioner vid injektionsstället (smärta, rodnad och svullnad). Dessa tecken och symtom var vanligtvis lindriga och uppstod inom 48 timmar efter vaccination (biverkningar har observerats inom 24 timmar och 7 dagar efter vaccination hos barn i åldern 3 till 6 år). Samtliga gick över utan några följder.

Det fanns en tendens till fler lokala och systemiska reaktioner hos ungdomar än hos vuxna. I båda åldersgrupperna var smärta vid injektionsstället den vanligaste biverkningen. Fördröjda lokala biverkningar (t.ex. en lokal biverkning som uppkom eller vars svårighetsgrad förvärrades 3 till 14 dagar efter immunisering), till exempel smärta, erytem och svullnad vid injektionsstället förekom hos färre än 1,2 %. De flesta biverkningar som rapporterats uppstod inom 24 timmar efter vaccinationen.

En klinisk prövning med 843 friska manliga och kvinnliga ungdomar i åldrarna 11 till 17 år visade att administrering av den första dosen Gardasil samtidigt med Repevax resulterade i högre frekvens av svullnad vid injektionsstället och huvudvärk efter samtidig administrering. De skillnader som observerades var mindre än 10 % och hos flertalet av individerna var det rapporterade biverkningarna lindriga till måttliga i intensitet.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar rangordnas under frekvensrubriker på följande sätt:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$), inklusive enstaka fall
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Tabell 1 presenterar de biverkningar som observerats i kliniska prövningar och innefattar även ytterligare biverkningar som har rapporterats spontant under användning av Repevax efter godkännande för försäljning över hela världen. Biverkningar hos barn samlades in från kliniska prövningar på barn i åldern 3 till 5 år och i åldern 5 till 6 år. Den högsta frekvensen från vardera prövningen anges. Eftersom biverkningar efter godkännande för försäljning rapporteras frivilligt av en population av okänd storlek, är det inte alltid möjligt att på ett tillförlitligt sätt beräkna deras frekvens eller fastställa ett orsakssamband med vaccinexponering. Därför anges frekvensen för dessa biverkningar som ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1: Biverkningar från prövningar och erfarenhet efter godkännande för försäljning över hela världen

Organsystem	Frekvens	Barn (3 till 6 år)	Ungdomar och vuxna
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Lymfadenopati*	
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktiska reaktioner, såsom urtikaria, ansiktsödem och dyspné*	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga		Huvudvärk
	Vanliga	Huvudvärk	
	Ingen känd frekvens	Kramper, vasovagal synkope, Guillain-Barrés syndrom, facialispares, myelit, brakialneurit, övergående parestesi/hypoestesi i den vaccinerade armen, yrsel*	
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	Illamående
	Vanliga	Kräkningar, illamående	Diarré, kräkningar
	Ingen känd frekvens	Smärta i buken	
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga		Artralgi/ledsvullnad, myalgi
	Vanliga	Artralgi/ledsvullnad	
	Ingen känd frekvens	Smärta i armen som vaccinerats*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet/asteni, feber†	Trötthet/asteni, frossa
		Smärta vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället	
	Vanliga	Irritabilitet, dermatit vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället	Feber†
	Ingen känd frekvens	Allmän sjukdomskänsla§, blekhet*, omfattande svullnad i extremiteterna‡, induration vid injektionsstället*	

Biverkningar efter godkännande för försäljning

† Feber mättes som temperatur $\geq 37,5$ °C i barngrupper och > 38 °C i ungdoms- och vuxengruppen

‡ Se avsnitt C)

§ observerades ha en frekvens som mycket vanliga hos ungdomar och vuxna, i studier med Triaxis (samma Tdap-komponent som Repevax; innehåller samma mängd difteri-, stelkramps- och kikhosteantigener)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Omfattande svullnad i extremiteterna som kan sträcka sig från injektionsstället och bortom en eller båda lederna, och ofta är förknippad med erytem och ibland med blåsor, har rapporterats efter administrering av Repevax. Majoriteten av dessa reaktioner uppkom vanligtvis inom 48 timmar efter vaccination och försvann spontant i genomsnitt inom 4 dagar utan några följder.

Risken verkar bero på antalet föregående doser av d/DTap-vaccin, med en större risk efter den fjärde och femte dosen.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för Repevax hos 390 barn i åldern 3 till 6 år som presenteras i tabell 1 är baserad på data från två kliniska prövningar.

- I en klinisk prövning där 240 barn gavs primärimmunisering vid 3, 5 och 12 månaders ålder med ett DTaP-vaccin utan ytterligare dos under det andra levnadsåret. Dessa barn fick Repevax i åldern 5 till 6 år.
- 150 barn som gavs primär immunisering vid 2, 3 och 4 månaders ålder med ett DTwP-vaccin (utan ytterligare dos under det andra levnadsåret) fick Repevax vid 3 till 5 års ålder.

I båda prövningarna var frekvensen för de flesta systemiska biverkningar inom 7 till 10 dagar efter vaccination lägre än 10 %. Endast feber ($\geq 37,5$ °C) och trötthet rapporterades hos fler än 10 % av prövningsdeltagarna i åldern 3 till 6 år. Därtill rapporterades irritabilitet hos fler än 10 % av prövningsdeltagarna i åldern 3 till 5 år. (se tabell 1).

Övergående svår svullnad i den överarm där injektionen getts rapporterades hos < 1 % av barnen i åldern 5 till 6 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner mot bakteriella infektioner i kombination med vacciner mot virusinfektioner. Vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta och polio.

ATC-kod: J07CA02

Kliniska prövningar

Immunsvaren hos barn i åldern 3 till 6 år, ungdomar och vuxna en månad efter vaccination med Repevax visas i tabellen nedan.

Tabell 2: Immunsvär 4 veckor efter vaccination med Repevax

Antikropp	Kriterier	Barn 3–5 år gamla ¹ (n = 148)	Barn 5–6 år gamla ² (n = 240)	Vuxna och ungdomar ³ (n = 994)
Difteri (SN, IU/ml)	≥ 0,1	100 %	99,4 %	92,8 %
Stelkramp (ELISA, IU/ml eller EU/ml) ⁴	≥ 0,1	100 %	99,5%	100%
Kikhosta (ELISA, EU/ml)				
Pertussistoxid	≥ 5 ⁵	99,3%	91,2 %	99,7 %
Filamentöst he magglutinin		99,3%	99,1 %	99,9 %
Pertaktin		100%	100 %	99,6 %
Fimbrie Typ 2 och 3		100%	99,5 %	99,8 %
IPV (SN, titer)				
Typ 1	≥ 1:8	100 %	100 %	99,9 %
Typ 2		100 %	100 %	100 %
Typ 3		100 %	100 %	100 %

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: ELISA-enheter; IPV: inaktiverat poliovaccin; IU: internationella enheter; n: antal provningsdeltagare som fick Repevax; SN: seroneutralisering.

¹ Studierna U01-Td5I-303 och U02-Td5I-402 genomfördes i Storbritannien på barn som tidigare hade fått primärimmunisering med DTWP och OPV i åldern 2, 3 och 4 månader. I studien U01-Td5I-303 inkluderades barn mellan 3,5–5 år. I studien U02-Td5I-402 inkluderades barn mellan 3-3,5 år.

² Studien Sweden 5.5 genomfördes i Sverige på barn mellan 5–6 år som tidigare fått primärimmunisering med DTaP och IPV i åldern 3, 5 och 12 månader.

³ Studierna TD9707 och TD9809 genomfördes i Kanada. I studien TD9707 inkluderades ungdomar i åldern 11–17 år och vuxna i åldern 18–64 år. I studien TD9809 inkluderades ungdomar i åldern 11–14 år.

⁴ Enheterna för stelkramp varierade enligt testlaboratoriet. I studien Sweden 5.5 angavs resultaten i IU/ml och i de andra studierna i EU/ml.

⁵ Antikropps nivåerna på ≥ 5 EU/ml föreslogs som möjliga surrogatmarkörer för skydd mot kikhosta av Storsaeter J. et al. Vaccine 1998;16:1907–16.

Användningen av Repevax hos barn i åldern 3 till 6 år är baserad på studier där Repevax gavs som den fjärde dosen (första booster-dosen) av difteri-, stelkramps- kikhoste- och poliomyelitvaccin. Starka immunsvär observerades efter en enkeldos av Repevax hos barn som fått primärimmunisering med antingen ett helcellskikhostevaccin (DTWP) och OPV (studierna i Storbritannien, ålder 3–5 år) eller ett acellulärt kikhostevaccin (DTaP) och IPV (studien i Sverige, ålder 5–6 år) under barndomen.

Säkerheten och immunogeniteten av Repevax hos vuxna och ungdomar visade sig vara jämförbara med dem som observerats med en engångsboosterdos av Td-adsorberat eller Td Polio-adsorberat vaccin innehållande en liknande mängd stelkramps- och difteritoxoider och inaktiverade poliovirus av typ 1, 2 och 3. Det lägre svaret på difteritoxoider hos vuxna berodde förmodligen på att vissa deltagare hade en obekräftad eller ofullständig immuniseringshistoria.

Serologiskt skyddskorrelat mot kikhosta har inte fastställts. Vid jämförelse av data från Sweden I-pertussiseffektstudierna som genomfördes mellan 1992 och 1996, i vilka primärvaccination med DTaP-formulering med acellulär pertussiskomponent (Sanofi Pasteur) för spädbarn bekräftade en skyddseffekt på 85 % mot kikhosta, anses Repevax ha framkallat ett skyddande immunsvär hos barn, ungdomar och vuxna i kliniska studier.

Varaktighet av antikroppsvar

Nyckelstudier utfördes med Triaxis för att få serologiska uppföljningsdata från 3, 5 och 10 år hos personer som tidigare hade immuniserats med en boosterdos av Triaxis. Varaktighet av seroskydd mot difteri och stelkramp och seropositivitet för kikhosta är sammanfattad i tabell 3.

Tabell 3: Varaktighet av seroskydd/seropositivitet (%) hos barn, ungdomar och vuxna vid 3, 5 och 10 år efter en dos av Triaxis (Tdap-komponent av Repevax (PPI-population¹))

		Barn (4–6 år) ²		Ungdomar (11–17 år) ³				Vuxna (18–64 år) ³		
Tid sedan dos av Triaxis		5 år	3 år	5 år	10 år	3 år	5 år	10 år		
Prövningsdeltagare		N = 128–150	N = 300	N = 204–206	N = 28–39	N = 292	N = 237–238	N = 120–136		
Antikropp		% seroskydd/seropositivitet								
Difteri (SN, IU/ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6		
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3		
Tetanus (ELISA, IU/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100		
Pertussis (ELISA, EU/ml)	Seropositivitet ⁴									
PT		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8		
FHA		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100		
PRN		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3		
FIM		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5		

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: ELISA-enheter; IU: internationella enheter; N: antal prövningsdeltagare med tillgängliga data; PPI: immungenicitet per protokoll, SN: seroneutralisering

¹ Lämpliga prövningsdeltagare om vilka det fanns tillgängliga immungenicitetsdata om minst en antikropp vid angiven tidpunkt.

² Studien Td508 genomfördes i Kanada på barn i åldern 4–6 år.

³ Studien Td506 genomfördes i Förenta staterna på ungdomar i åldern 11–17 år och vuxna i åldern 18–64 år.

⁴ Procentandel prövningsdeltagare med antikroppar ≥ 5 EU/ml för PT, ≥ 3 för FHA och PRN, ≥ 17 EU/ml för FIM för uppföljning efter 3 år, ≥ 4 EU/ml för PT, PRN och FIM, och ≥ 3 EU/ml för FHA för uppföljning efter 5 och 10 år.

Uppföljningsstudier med Repevax gav serologiska data vid 1, 3, 5 och 10 år hos personer som tidigare fått en boosterdos av Repevax. Varaktigheten av seroskydd mot difteri och stelkramp, seropositivitet för kikhosta och seroskyddande antikropps nivåer (≥1:8 spädnings) för varje poliovirus (typ 1, 2 och 3) sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Varaktighet av seroskydd/seropositivitet (%) hos barn, ungdomar och vuxna vid 1, 3, 5 och 10 år efter en dos av Repevax (ITT-population¹)

		Barn (3,5–5 år) ²			Ungdomar (11–17 år) ²				Vuxna (18–64 år) ²			
Tid sedan dos av Repevax		1 år	3 år	5 år	1 år	3 år	5 år	10 år	1 år	3 år	5 år	10 år
Prövningsdeltagare		N=36-37	N=36	N=38-48	N=64	N=117	N=108	N=97-107	N=32	N=135-136	N=127	N=67-79
Antikropp		% seroskydd/seropositivitet										
Difteri (SN, IU/ml)	≥ 0,1	89,2	72,2	75,0	71,9	85,2	77,1	68,5	62,5	55,6	35,2	32,9
	≥ 0,01	100	100	100	100	99,1	96,2	99,1	90,6	91,9	79,2	84,8

Tetanus (ELISA, IU/ml)	≥ 0,1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Pertussis (ELISA, EU/ml)	Sero- positivitet ^{3,4}											
PT		89,2	61,1	55,3	98,4	96,6	99,1	87,6	100	97,1	97,6	91,0
FHA		100	94,4	100	100	99,1	99,1	98,1	100	100	100	100
PRN		97,3	91,7	95,7	100	99,1	100	88,8	100	99,3	98,4	93,7
FIM		100	100	95,7	98,4	98,3	98,1	100	93,8	94,1	93,7	98,7
IPV (SN, titer)	≥ 1:8											
Typ 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Typ 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Typ 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: ELISA-enheter; IPV: inaktiverat poliovaccin; ITT: avsikt att behandla (intention to treat); IU: internationella enheter; N: antal prövningsdeltagare med tillgängliga data; NA: icke-analyserade; SN: seroneutralisering

¹ ITT-population: Studie U01-Td5I-303-LT: Lämpliga prövningsdeltagare om vilka det fanns tillgängliga immungenicitetsdata om minst en antikropp vid angiven tidpunkt och vid år 5. Studie TD9707-LT: Lämpliga prövningsdeltagare om vilka det fanns tillgängliga immungenicitetsdata om minst ten antikropp vid angiven tidpunkt.

² Studien U01-Td5I-303-LT genomfördes i Storbritannien på barn i åldern 3,5–5 år; Studien TD9707-LT genomfördes i Kanada på ungdomar i åldern 11–17 år och vuxna i åldern 18–64 år.

³ Studien U01-Td5I-303-LT: procentandel prövningsdeltagare med antikroppar ≥ 5 EU/ml för PT, ≥ 3 för FHA och ≥ 4 för PRN och för FIM för uppföljning efter 1 år; ≥ 4 EU/ml för PT, FIM och PRN och ≥ 3 EU/ml för FHA för uppföljning efter 3 år och 5 år.

⁴ Studien TD9707-LT: procentandel prövningsdeltagare med antikroppar ≥ 5 EU/ml för PT, ≥ 3 EU/ml för FHA och PRN och ≥ 17 EU/ml för FIM för alla tidpunkter förutom 10 år; ≥ 4 EU/ml för PT, FIM och PRN och ≥ 3 EU/ml för FHA för uppföljning efter 10 år.

Immungenicitet efter revaccination

Immungeniciteten av Triaxis efter revaccination 10 år efter en tidigare dos av Triaxis eller Repevax har utvärderats. En månad efter vaccination hade minst 98,5 % av prövningsdeltagarna uppnått seroskyddande antikropps nivåer (≥ 0,1 IU/ml) mot difteri och tetanus och minst 84 % hade nått boostersvar på pertussisantigener. (Boostersvaret på pertussis definierades som en antikropps koncentration efter vaccination på ≥ 4 gånger LLOQ (nedre gräns för kvantifiering) om nivån före vaccination var < LLOQ; ≥ 4 gånger nivån före vaccination om nivån var ≥ LLOQ men < 4 gånger LLOQ, eller ≥ 2 gånger nivån före vaccination om nivån var ≥ 4 gånger LLOQ).

Baserat på den serologiska uppföljningen och data om revaccination kan Repevax användas i stället för ett difteri- och tetanusvaccin (dT) eller dT-IPV-vaccin för att stärka immuniteten mot kikhosta, utöver difteri, stelkramp och polio.

Immungenicitet hos icke-vaccinerade personer

Efter administrering av en dos Repevax till 330 vuxna i åldern ≥ 40 år som inte hade fått något difteri- och stelkrampsinnehållande vaccin under de senaste 20 åren:

- $\geq 95,8$ % av de vuxna var seropositiva (≥ 5 IE/ml) för antikroppar för alla pertussisantigener som vaccinet innehåller
- 82,4 % och 92,7 % var seroskyddade mot difteri vid en tröskel på $\geq 0,1$ och $\geq 0,01$ IU/ml, respektive
- 98,5 % och 99,7 % var seroskyddade mot stelkramp vid en tröskel på $\geq 0,1$ och $\geq 0,01$ IU/ml, respektive
- $\geq 98,8$ % var seroskyddade mot polio (typ 1,2 och 3) vid en tröskel på $\geq 1:8$ spädning.

Efter administrering av två ytterligare doser av difteri-, stelkramps- och polioinnehållande vaccin hos 316 prövningsdeltagare, en och sex månader efter den första dosen var nivåerna för seroskydd mot difteri 94,6 % och 100 % ($\geq 0,1$ och $\geq 0,01$ IU/ml, respektive), mot stelkramp 100 % ($\geq 0,1$ IU/ml) och mot polio (typ 1, 2 och 3) 100 % ($\geq 1:8$ spädning) (se tabell 4).

Tabell 5: Serologisk immunstatus (nivåer seroskydd/serosvar och GMC/GMT) före vaccination och efter varje dos av ett 3-dos-vaccinationsschema inklusive Repevax (dos 1) följt av 2 doser av Revaxis 1 och 6 månader senare (dos 2 och 3) hos prövningsdeltagare vaccinerade i enlighet med prövningsplanen (FAS)

Antigen	Kriterier	Före vaccination	Efter dos 1 Repevax	Efter dos 2 Revaxis	Efter dos 3 Revaxis
		N = 330	N = 330	N = 325	N = 316
Difteri (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)					
Typ 1	GMC	162,6	2 869,0	2 320,2	1 601,9
	95 % CI	[133,6; 198,0]	[2 432,9; 3 383,4]	[2 010,9; 2 677,0]	[1425,4; 1 800,3]
	≥ 8	93,3 %	99,4 %	100 %	100 %
	95 % CI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Typ 2	GMC	164,5	3 829,7	3 256,0	2 107,2
	95 % CI	[137,6; 196,8]	[3 258,5; 4 501,1]	[2 818,2; 3 761,7]	[1 855,7; 2 392,8]
	≥ 8	95,5 %	100 %	100 %	100 %
	95 % CI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Typ 3	GMC	69,0	5 011,4	3 615,6	2 125,8
	95 % CI	[56,9; 83,6]	[4 177,4; 6 012,0]	[3 100,5; 4 216,4]	[1 875,5; 2 409,6]
	≥ 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)					
PT	GMC	7,7	41,3		
	95 % CI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥ 5	-	96,3 %	-	-
	95 % CI		[93,6; 98,1]		
FHA	GMC	28,5	186,7		
	95 % CI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥ 5	-	100 %	-	-
	95 % CI		[98,9; 100]		
PRN	GMC	7,7	328,6		
	95 % CI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥ 5	-	99,4 %	-	-
	95 % CI		[97,8; 99,9]		
FIM	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: Geometrisk medelkoncentration av antikroppar; GMT: Geometrisk medeltiter av antikroppar; CI: Konfidensintervall; SN: seroneutralisation; ELISA; Enzyme Linked Immunoassay: dil: spädning

FAS: Fullt analys-set – inkluderar alla prövningsdeltagare som fick en dos av prövningsvaccinet och som hade tillgång till utvärdering av immungeniciteten efter vaccinationen.

Immungenicitet hos gravida kvinnor

Antikroppssvaren mot kikhosta är i allmänhet liknande hos gravida kvinnor och icke-gravida kvinnor. Vaccination under den andra eller tredje trimestern av graviditeten är optimalt för överföring av antikroppar till fostret som utvecklas.

Immungenicitet mot kikhosta hos spädbarn (<3 månaders ålder) till kvinnor som vaccinerats under graviditeten

Data från 2 publicerade randomiserade kontrollerade prövningar demonstrerar högre koncentrationer av kikhosteantikroppar vid födseln och vid 2 månaders ålder (dvs. före deras primärvaccinationer inleds) hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats med Triaxis under graviditeten jämfört med spädbarn till kvinnor som inte vaccinerats mot kikhosta under graviditeten.

I den första studien fick 33 gravida kvinnor Triaxis och 15 fick saltlösningsplacebo mellan graviditetsvecka 30 och 32. De geometriska medelkoncentrationerna (GMC) i EU/ml för anti pertussisantikropparna mot PT-, FHA-, PRN- och FIM-antigenerna hos spädbarn till vaccinerade kvinnor var 68,8, 234,2, 226,8 respektive 1 867,0 vid födseln och 20,6, 99,1, 75,7 och 510,4 vid 2 månaders ålder. I kontrollgruppen för spädbarnen var GMC 14,0, 25,1, 14,4 respektive 48,5 vid födseln och 5,3, 6,6, 5,2 respektive 12,0 vid 2 månader. GMC-kvoterna (Triaxis/kontrollgrupp) var 4,9, 9,3, 15,8 respektive 38,5 vid födseln och 3,9, 15,0, 14,6 respektive 42,5 vid 2 månader.

I den andra studien fick 134 gravida kvinnor Triaxis och 138 fick ett kontrollvaccin mot tetanus och difteri vid i genomsnitt graviditetsvecka 34,5. GMC (EU/ml) för anti pertussisantikropparna mot PT-, FHA-, PRN- och FIM-antigenerna hos spädbarn till vaccinerade kvinnor var 54,2, 184,2, 294,1 respektive 939,6 vid födseln och 14,1, 51,0, 76,8 respektive 220,0 vid 2 månaders ålder. I kontrollgruppen för spädbarnen var motsvarande GMC 9,5, 21,4, 11,2 respektive 31,5 vid födseln och 3,6, 6,1, 4,4 och 9,0 vid 2 månader. GMC-kvoterna (Triaxis/kontrollgrupp) var 5,7, 8,6, 26,3 respektive 29,8 vid födseln och 3,9, 8,4, 17,5 respektive 24,4 vid 2 månader.

Dessa högre koncentrationer av antikroppar borde medföra passiv immunitet mot kikhosta hos spädbarnet under de första 2–3 levnadsmånaderna, vilket har påvisats i observationella effektivitetsstudier.

Immungenicitet hos spädbarn och småbarn till kvinnor som vaccinerats under graviditeten

Hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats med Repevax eller Triaxis under graviditeten bedömdes immungeniciteten vid rutinvaccinationen av spädbarn i åtskilliga publicerade studier. Data om spädbarnets svar på kikhosteantigener och icke-kikhosteantigener utvärderades under det första levnadsåret.

Moderns antikroppar som kvarstår efter vaccination med Repevax eller Triaxis under graviditeten kan vara associerat med en minskning av spädbarnets immunsvär vid aktiv immunisering mot kikhosta. Baserat på aktuella epidemiologiska studier har detta minskade immunsvär eventuellt inte någon klinisk relevans.

Data från flera studier påvisade inget kliniskt relevant minskat immunsvär bland spädbarn eller småbarn mot difteri, tetanus, *Haemophilus influenzae* typ B, inaktiverat poliovirus eller pneumokockantigener efter vaccination med Repevax eller Triaxis under graviditeten.

Effektiviteten mot kikhosta hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats under graviditeten

Vaccineffektiviteten under de 2–3 första levnadsmånaderna hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats mot kikhosta under den tredje trimestern av graviditeten har bedömts i 3 observationsstudier. Effektiviteten totalt sett är > 90 %.

Tabell 6: Vaccineffektivitet (VE) mot kikhosta hos spädbarn vars mödrar vaccinerats med Repevax eller Triaxis under graviditeten i 3 retrospektiva studier.

Plats	Vaccin	VE (95 % KI)	Metod för bedömning av VE	Uppföljningsperiod av spädbarn
Storbritannien	Repevax	93 % (81, 97)	omatchad fall-kontroll	3 månader
Förenta staterna	Triaxis*	91,4 % (19,5, 99,1)	kohort regressionsmodell	2 månader
Storbritannien	Repevax	93 % (89, 95)	screening (vaccinationstäckning)	3 månader

* Uppskattningsvis 99 % av kvinnor var vaccinerade med Triaxis

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Utvärdering av farmakokinetiska egenskaper krävs inte för vacciner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fenoxietanol
Etanol
Polysorbat 80
Vatten för injektioner
Adjuvans, se avsnitt 2

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas. Fruset vaccin ska kasseras.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i förfylld spruta (glas) med kolvpropp (klorbutylelastomer) utan fast nål, med ett nålskydd (syntetiskt isoprenbrombutylelastomer) - förpackningsstorlekar om 1, 10 eller 20.

0,5 ml suspension i förfylld spruta (glas) med kolvpropp (klorbutylelastomer) utan fast nål, med ett nålskydd (syntetiskt isoprenbrombutylelastomer) och 1 eller 2 separata nålar - förpackningsstorlekar om 1 eller 10.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning

Parenterala produkter ska kontrolleras visuellt med avseende på främmande partiklar och/eller missfärgning före administrering. Om något av ovanstående observeras ska läkemedlet kasseras.

Vaccinets normala utseende är en homogen grumlig vit suspension som kan få en bottensats vid förvaring. Skaka den förfyllda sprutan väl så att suspensionen fördelas jämnt innan vaccinet administreras.

För sprutor utan nål ska nålen tryckas fast ordentligt i änden på den förfyllda sprutan och roteras 90 grader.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Skyddshättan ska inte sättas tillbaka på kanyler.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17190

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.09.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 02.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.08.2021