1. LEGEMIDLETS NAVN

REPEVAX suspensjon til injeksjon i en ferdigfylt sprøyte

Vaksine mot difteri, tetanus, kikhoste (acellulær, komponent) og poliomyelitt (inaktivert) (adsorbert, redusert antigeninnhold)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

Difteritoksoid .....ikke mindre enn 2 IE* (2 Lf)
Tetanustoksoid .....ikke mindre enn 20 IE* (5 Lf)
Kikhosteantigener
- Kikhostetoksoid ..... 2,5 mikrogram
- Filamentøst hemagglutinin..... 5 mikrogram
- Pertaktin ..... 3 mikrogram
- Fimbrier, type 2 og 3..... 5 mikrogram

Poliovirus (inaktivert)**
- Type 1 (Mahoney)..... 29 D-antigenenheter***
- Type 2 (MEF1)..... 7 D-antigenenheter***
- Type 3 (Saukett)..... 26 D-antigenenheter***

Adsorbert på aluminiumfosfat ..... 1,5 mg (0,33 mg Al^{3+})

* Som laveste konfidensgrense (p = 0,95) av aktivitet målt i henhold til analysen beskrevet i European Pharmacopoeia.

** Dyrket i Vero-celler.

*** Disse antigenmengdene er akkurat de samme som de som tidligere ble uttrykt som 40-8-32 D-antigenenheter for henholdsvis virus type 1, 2 og 3, ved måling med en annen passende immunkjemisk metode

REPEVAX kan inneholde spor av formaldehyd, glutaraldehyd, streptomycin, neomycin, polymyksin B og bovint serumalbumin, som brukes i produksjonsprosessen (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Polysorbat 80 (E 433) ≤ 5 mikrogram i hver ferdigfylte sprøyte på 0,5 ml, tilsvarende 10 mikrogram/ml (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Suspensjon til injeksjon i en ferdigfylt sprøyte

REPEVAX er en homogen, uklar, hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

REPEVAX (Tdap-IPV) er indisert for:

Aktiv immunisering mot difteri, tetanus, kikhoste og poliomyelitt hos personer fra 3 år som booster etter primærvaksinasjon.

Passiv beskyttelse mot kikhoste i tidlig spedbarnsalder etter immunisering av mor under svangerskapet (se pkt. 4.2, 4.6 og 5.1).

Bruk av REPEVAX bør være basert på offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

En enkelt dose (0,5 ml) anbefales til alle aldersgrupper hvor legemidlet er indisert.

Hos ungdom og voksne med en ukjent eller ufullstendig difteri- eller tetanus-vaksinasjonsstatus mot difteri eller tetanus, kan én dose REPEVAX administreres som en del av en vaksinasjonsserie for å beskytte mot kikhoste og poliomyelitt, og i de fleste tilfeller også mot tetanus og difteri. En tilleggsdose med en difteri- eller tetanus-inneholdende vaksine (dT) kan administreres én måned senere, etterfulgt av en 3. dose med difteri- eller dT-inneholdende vaksine 6 måneder etter den første dosen, for å optimalisere beskyttelsen mot sykdom (se pkt. 5.1). Antall doser og tidsplan bør være i overensstemmelse med lokale anbefalinger.

REPEVAX kan brukes som revaksinasjon for å styrke immuniteten mot difteri, tetanus og kikhoste med 5 til 10 års intervaller (se pkt. 5.1). Revaksinasjon bør gjøres i henhold til offisielle anbefalinger.

REPEVAX kan brukes i behandlingen av mulig tetanusinfisert sår med eller uten samtidig bruk av tetanusimmunglobulin i henhold til offisielle anbefalinger.

REPEVAX kan gis til gravide i andre og tredje trimester for å gi spedbarn passiv beskyttelse mot kikhoste (se pkt. 4.1, 4.6 og 5.1).

Administrasjonsmåte

En dose (0,5 ml) REPEVAX gis intramuskulært, fortrinnsvis i deltamuskelen.

REPEVAX skal ikke injiseres i glutealområdet; intradermal eller subkutan administrasjon bør ikke brukes (i unntakstilfeller kan subkutan administrasjon vurderes, se pkt. 4.4).

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- REPEVAX er kontraindisert hos personer med kjent overfølsomhet overfor
  - difteri, tetanus, kikhoste eller poliovaksiner
  - andre bestanddeler i vaksinen (se pkt. 6.1)

- reststoffer som kan være igjen etter produksjonen (formaldehyd, glutaraldehyd, streptomycin, neomycin, polymyksin B og bovint serum albumin), som kan finnes i ikke påvisbare spormengder.

- REPEVAX er kontraindisert hos personer som har hatt encefalopati av ukjent opphav innen 7 dager etter tidligere vaksinasjon mot kikhoste.
- Som med andre vaksiner, skal vaksinasjon med REPEVAX utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom. Mindre infeksjoner (f.eks. en mild infeksjon i øvre luftveier) er ikke en kontraindikasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

REPEVAX bør ikke brukes til primærvaksinasjon.

Når det gjelder intervaller mellom boosterdoser av REPEVAX og tidligere boosterdoser av vaksiner mot difteri og/eller tetanus, bør offentlige anbefalinger følges. Kliniske data fra voksne har vist at det ikke er noen klinisk relevant forskjell i forekomst av bivirkninger når REPEVAX gis så tidlig som 4 uker, sammenlignet med minst 5 år, etter en tidligere dose av vaksine mot tetanus eller difteri.

Før vaksinasjon

Før vaksinasjon må personens anamnese gjennomgås nøye (særlig tidligere vaksinasjoner og mulige bivirkninger). Hos personer som tidligere har hatt alvorlige eller kraftige reaksjoner innen 48 timer etter en injeksjon med en vaksine som inneholder lignende komponenter, må administrasjon av REPEVAX vurderes nøye.

Som med alle injeksjonsvaksiner, må den vaksinerte overvåkes og egnet medisinsk behandling må være lett tilgjengelig for øyeblikkelig bruk i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon oppstår etter injeksjon av vaksinen.

Dersom Guillain-Barrés syndrom har inntruffet innen 6 uker etter at pasienten tidligere har fått vaksine som inneholder tetanustoksoid, inkludert REPEVAX, må vurderingen om å gi vaksiner som inneholder tetanustoksoid baseres på nøye overveielse av potensielle fordeler og mulig risiko.

REPEVAX skal ikke gis til personer med progressiv eller ustabil nevrologisk lidelse, ukontrollert epilepsi eller progressiv encefalopati før et behandlingsregime er etablert og tilstanden er stabil.

Hyppighet og alvorlighet av bivirkninger hos personer som får tetanustoksoidantigen, påvirkes av antall tidligere doser og nivået av allerede eksisterende antitoksiner.

Den beskyttende effekten av vaksinen kan bli redusert ved immunsuppressiv behandling eller immunsvikt. Hvis mulig, anbefales det å utsette vaksinasjonen til sykdommen eller behandlinger er over. Vaksinasjon av hiv-smittede personer eller personer med kronisk immunsvikt, for eksempel aids, anbefales selv om antistoffresponsen kan være begrenset.

Forholdsregler ved administrering

Skal ikke administreres som en intravaskulær eller intradermal injeksjon.

Intramuskulære injeksjoner må gis med forsiktighet til pasienter som får antikoagulasjonsbehandling eller lider av koagulasjonsdefekter på grunn av risiko for blødning. I slike situasjoner og i henhold til offentlige anbefalinger, kan det vurderes å gi REPEVAX ved dyp subkutan injeksjon, selv om det er risiko for økte lokale reaksjoner.

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, administrering av injiserbare vaksiner, inkludert REPEVAX. Tiltak for å hindre fallskader og håndtering av synkopale reaksjoner bør være på plass.

Andre vurderinger

Som med alle vaksiner, kan det hende at ikke alle vaksinerte vil oppnå en fullstendig beskyttende immunrespons (se pkt. 5.1).

En persisterende kul på injeksjonsstedet kan forekomme med alle adsorberte vaksiner, særlig hvis de settes i de overflatiske delene av det subkutane vevet.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Hjelpestoffer med kjent effekt

REPEVAX inneholder 1,01 milligram alkohol (etanol)i hver 0,5 ml dose. Den lille mengden alkohol i dette legemidlet vil ikke ha noen merkbar effekt.

Polysorbat 80 (E 433)
Dette legemidlet inneholder ≤ 5 mikrogram polysorbat 80 i hver ferdigfylte sprøyte på 0,5 ml, tilsvarende 10 mikrogram/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

REPEVAX kan gis samtidig med en dose inaktivert influensavaksine, basert på resultatene fra en klinisk studie med personer fra 60 år og eldre.

REPEVAX kan gis samtidig med hepatitt B-vaksine.

Basert på resultatene fra kliniske studier med samtidig bruk, kan REPEVAX administreres sammen med humant papillomavirus-vaksine (HPV) og/eller konjugert meningokokk-polysakkaridvaksine (serogruppe A, C, Y og W) (MenACYW) (enten alle tre vaksiner samtidig eller parvis) (se avsnitt 4.8) i henhold til lokale anbefalinger.

Det må brukes forskjellige ekstremiteter ved injeksjon. Det er ikke utført interaksjonsstudier med andre vaksiner, biologiske produkter eller terapeutisk medisinering. Imidlertid er REPEVAX en inaktivert vaksine, og kan derfor gis samtidig med andre vaksiner eller immunglobuliner på forskjellige injeksjonssteder i henhold til vanlig aksepterte retningslinjer for vaksinasjon.

Ved immunsuppressiv behandling, se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Repevax kan brukes i graviditetens andre eller tredje trimester i henhold til offisielle anbefalinger (se pkt. 4.2).

Sikkerhetsdata fra 4 randomiserte kontrollerte studier (310 svangerskapsutfall), 1 prospektiv observasjonsstudie (546 svangerskapsutfall), 5 retrospektive observasjonsstudier (124 810 svangerskapsutfall), og fra passiv overvåkning av kvinner som fikk REPEVAX eller TRIAXIS (Tdap; inneholder samme mengde difteri-, tetanus- og pertussisantigen som REPEVAX) under andre og tredje trimester, har ikke vist vaksinerelaterte påvirkninger på

graviditet eller på helsen til foster eller nyfødt. Som for andre inaktiverte vaksiner er det ikke forventet at vaksinasjon med REPEVAX i hvilket som helst trimester vil skade fosteret.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på forløpet av drektigheten, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Se pkt. 5.1 for informasjon om immunresponser på vaksinasjon under graviditet, og effekten med hensyn til forebygging av pertussis hos spedbarn.

Amming

Effekten av REPEVAX ved amming er ikke undersøkt, men fordi REPEVAX inneholder toksoider eller inaktiverte antigener, er ingen risiko for det ammende barnet forventet. Helsepersonell skal vurdere fordelen kontra risikoen ved å gi REPEVAX til kvinner som ammer.

Fertilitet

REPEVAX har ikke blitt evaluert i fertilitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det foreligger ingen studier av påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. REPEVAX har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

REPEVAX ble i kliniske studier gitt til totalt 1384 personer, inkludert 390 barn fra 3 til 6 år og 994 ungdommer og voksne. De vanligst rapporterte reaksjonene etter vaksinasjon inkluderte lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, rødme og hevelse). Disse tegnene og symptomene var vanligvis av mild intensitet, og oppsto innen 48 timer etter vaksinasjon (bivirkninger ble observert innenfor 24 timer og 7 dager etter vaksinasjon av barn fra 3 til 6 år). Alle gikk over uten sekvele.

Det var en tendens til høyere forekomst av lokale og systemiske reaksjoner hos ungdom enn hos voksne. I begge aldersgrupper var smerter på injeksjonsstedet den vanligste bivirkningen.

Bivirkninger som oppstod sent (dvs. en lokal bivirkning som begynte eller økte i alvorlighet 3 til 14 dager etter vaksinasjon), slik som smerter på injeksjonsstedet, erytem og hevelse forekom hos færre enn 1,2 %. De fleste rapporterte bivirkningene inntraff i løpet av 24 timer etter vaksinasjonen.

Sikkerhetsanalysen av samtidig bruk av enten REPEVAX eller Triaxis administrert sammen med MenACYW (Menactra eller MenQuadfi) og/eller HPV (Gardasil eller Gardasil 9) inkluderte 5122 friske jenter og gutter i alderen 10 til 17 år fra 6 kliniske studier.

Den generelle sikkerhetsprofilen for REPEVAX eller Triaxis var lik når alle tre vaksiner ble administrert samtidig sammenlignet med parvise kombinasjoner (Triaxis og Menactra eller REPEVAX/ Triaxis og Gardasil/Gardasil 9). Sikkerhetsprofilen for samadministrert REPEVAX og Gardasil/Gardasil 9 var lik Gardasil/Gardasil 9 administrert alene.

I kliniske studier ble reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, erytem, hevelse og blåmerker), samt hodepine, uvelhet og myalgi observert hyppigere når alle tre vaksiner ble administrert sammen eller parvis, sammenlignet med når de ble administrert alene. Totalt sett var de observerte forskjellene i reaksjoner på injeksjonsstedet < 10 %, mens forskjellene i hodepine,

uvelhet og myalgi varierte fra < 10 % til < 28 %. Forskjellen i forekomst av feber på tvers av kliniske studier var < 2 %.

Flertallet av bivirkninger ble rapportert som milde til moderate i intensitet.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Bivirkningsfrekvens er oppført ved hjelp av følgende konvensjon:

Svært vanlige	(≥ 1/10)
Vanlige	(≥ 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige	(≥ 1/1000 til < 1/100)
Sjeldne	(≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Svært sjeldne	(< 1/10 000), inkludert enkelttilfeller
Ikke kjent	kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Tabell 1 viser bivirkninger observert i kliniske studier og bivirkninger som er spontanrapportert ved bruk av REPEVAX etter markedsføring i hele verden. Bivirkninger hos barn ble hentet fra kliniske studier som ble utført med barn i alderen 3-5 år og i alderen 5-6 år. Den høyeste frekvensen fra studiene er tatt med. Fordi bivirkninger etter markedsføring er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke alltid mulig med sikkerhet å anslå frekvensen eller fastslå en årsakssammenheng med vaksinen. Derfor er frekvensen av disse bivirkningene angitt som "ikke kjent".

Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring i hele verden

<table>
<tr><th>Organklassesystem</th><th>Frekvens</th><th>Barn 3 til 6 år</th><th>Ungdom og voksne</th></tr>
<tr><td>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</td><td>Ikke kjent</td><td colspan="2">Lymfadenopati*</td></tr>
<tr><td>Forstyrrelser i immunsystemet</td><td>Ikke kjent</td><td colspan="2">Anafylaktiske reaksjoner, slik som urtikaria, ansiktsødem og dyspné*</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Nevrologiske sykdommer</td><td>Svært vanlige</td><td></td><td>Hodepine</td></tr>
<tr><td>Vanlige</td><td>Hodepine</td><td></td></tr>
<tr><td>Ikke kjent</td><td colspan="2">Kramper, vasovagal synkope, Guillain Barré-syndrom, ansiktslammelse, myelitt, brakial nevritt, forbigående parestesi/hypoestesi i vaksinert ekstremitet, svimmelhet*</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Gastrointestinale sykdommer</td><td>Svært vanlige</td><td>Diaré</td><td>Kvalme</td></tr>
<tr><td>Vanlige</td><td>Oppkast,
kvalme</td><td>Diaré, oppkast</td></tr>
<tr><td>Ikke kjent</td><td colspan="2">Abdominale smerter</td></tr>
</table>

Organklassesystem	Frekvens	Barn 3 til 6 år	Ungdom og voksne
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige		Artralgi/hevelse i ledd, myalgi
	Vanlige	Artralgi/hevelse i ledd	
	Ikke kjent	Smerte i vaksinert ekstremitet*	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Tretthet/asteni, feber†	Tretthet/asteni, kuldegysninger
		Smerte på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet	
	Vanlige	Irritabilitet, dermatitt på injeksjonsstedet, bloduttredelse på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet	Feber†
	Ikke kjent	Utilpasshet§, blekhet*, omfattende hevelse av ekstremitet‡, hardhet på injeksjonsstedet*	

* Bivirkninger etter markedsføring

† Feber ble målt som temperatur ≥ 37,5 °C hos barn og målt som temperatur ≥ 38 °C hos ungdom og voksne

§ Ble observert med frekvens svært vanlig hos ungdom og voksne i studier med TRIAXIS (Tdap-komponent i REPEVAX; som inneholder samme mengde antigener mot difteri, tetanus og kikhoste).

‡ Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Omfattende hevelse av ekstremiteten som kan gå fra injeksjonsstedet og forbi ett eller to ledd og ofte er forbundet med erytem, og noen ganger med blemmer, har blitt rapportert etter vaksinasjon med REPEVAX. De fleste av disse reaksjonene inntraff innen 48 timer etter vaksinasjon, og forsvant spontant i løpet av en 4-dagersperiode uten sekvele.

Risikoen er tilsynelatende avhengig av antallet tidligere doser med en d/DTaP-vaksine, med en større risiko etter den 4. og 5. dosen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til REPEVAX hos 390 barn i alderen 3 til 6 år som presenteres i tabell 1 er basert på to kliniske studier:

- I en klinisk studie ble 240 barn vaksinert ved 3, 5 og 12-måneders alder med en DTaP-vaksine uten påfyllingsdose i andre leveår. Disse barna fikk REPEVAX i 5 til 6-årsalderen.
- 150 barn som ble vaksinert ved 2, 3 og 4-månedersalder med en DTwP-vaksine (uten påfyllingsdose i andre leveår), fikk REPEVAX i 3 til 5-års alderen.

I begge studiene var hyppigheten av de fleste systemiske bivirkninger innen 7 til 10 dager etter vaksinasjon mindre enn 10 %. Kun feber (≥ 37,5 °C) og tretthet ble rapportert hos flere

enn 10 % av barna i 3 til 6-års alderen. I tillegg ble irritabilitet rapportert hos flere enn 10 % av barna i 3 til 5-årsalderen (se tabell 1).

Forbigående kraftig hevelse i den injiserte overarmen ble rapportert hos < 1 % av barna i alderen 5 til 6 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ikke relevant

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bakterie- og virusvaksiner, kombinert. Vaksine mot difteri, tetanus, kikhoste og poliomyelitt.

ATC-kode: J07CA02

Kliniske studier

Immunrespons hos, barn i alderen 3 til 6 år, ungdom og voksne én måned etter vaksinasjon med REPEVAX er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 2: Immunrespons 4 uker etter vaksinasjon med REPEVAX

Antistoff	Kriterier	Barn 3–5 år[1] (n = 148)	Barn 5–6 år[2] (n = 240)	Voksne og ungdom[3] (n = 994)
Difteri (SN, IE/ml)	≥0,1	100 %	99,4 %	92,8 %
Tetanus (ELISA, IE/ml eller EU/ml)[4]	≥0,1	100 %	99,5 %	100 %
Kikhoste (ELISA, EU/ml) **Kikhostetoksoid** **Filamentøst** **Hemagglutinin** **Pertaktin** **Fimbrier, type 2 og 3**	≥5[5]	 99,3 % 99,3 % 100 % 100 %	 91,2 % 99,1 % 100 % 99,5 %	 99,7 % 99,9 % 99,6 % 99,8 %
IPV (SN, titer)				
Type 1 **Type 2** **Type 3**	≥1:8	100 %100 % 100 %	100 % 100 % 100 %	99,9 % 100 % 100 %

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU = ELISA-enheter; IPV: inaktivert poliovaksine; IE: internasjonale enheter; n: antall deltakere som fikk REPEVAX; SN: seronøytralisering.

[1] Studiene U01-Td5I-303 og U02-Td5I-402 ble gjennomført i UK med barn som tidligere var primet med DTwP og OPV ved 2,3 og 4 måneders alder. U01-Td5I-303 inkluderte barn i alderen 3,5-5 år. U02-Td5I-402 inkluderte barn i alderen 3-3,5 år.

[2] Sverige 5,5-studien ble gjennomført i Sverige med barn i alderen 5-6 år som tidligere var primet med DTaP og IPV ved 3, 5 og 12 måneders alder

[3] Studiene TD9707 og TD9809 ble gjennomført i Canada. TD9707 inkluderte ungdom fra 11-17 år og voksne i alderen 18-64 år. TD9809 inkluderte ungdom fra 11-14 år.

[4] Målt med ELISA

[5] Tetanusenheter var ulike i de ulike testlaboratoriene. Resultatene var i IE/ml i Sverige 5,5-studien og i EU/ml i de andre studiene. Antistoffnivåer på ≥5 EU/ml ble forutsatt som mulige surrogatmarkører for beskyttelse mot kikhoste av Storsaeter J. et al 1998;16:1907-16.

Bruk av REPEVAX hos barn i alderen 3 til 6 år er basert på studier der REPEVAX ble gitt som den fjerde dosen (første boosterdose) av difteri-, tetanus-, kikhoste- og poliomyelittvaksine. Robuste immunresponser ble sett etter en enkelt dose REPEVAX hos barn primet med enten en helcelle kikhostevaksine (DTwP) eller OPV (UK-studiene; alder 3-5 år) eller en acellulær kikhostevaksine (DTaP) og IPV (Sverigestudien; alder 5-6 år) i småbarnsalderen.

Sikkerhet og immunogenisitet av REPEVAX hos voksne og ungdom ble vist å være sammenlignbar med det som er observert med én boosterdose av Td-adsorberte eller Td polio-adsorberte vaksiner som inneholder en sammenlignbar mengde tetanus- og difteritoksoider og inaktivert poliovirus type 1, 2 og 3.

Den lavere responsen på difteritoksoid hos voksne skyldes sannsynligvis at man inkluderte noen personer med uviss eller ufullstendig vaksinasjonshistorikk.

Serologiske korrelater for beskyttelse mot kikhoste er ikke etablert. Ved sammenligning med data fra Sverige I kikhosteeffektstudien som ble utført mellom 1992 og 1996, der primærvaksinasjon med Sanofi Pasteur acellulære kikhoste DTaP-formulering for spedbarn bekreftet en beskyttende effekt på 85 % mot kikhoste, antas det at REPEVAX hadde fremkalt beskyttende immunrespons hos barn, ungdom og voksne i kliniske studier.

Antistoffenes varighet

Pivotalstudier med TRIAXIS ga oppfølgingsdata på serologi ved 3, 5 og 10 år for personer som tidligere har blitt immunisert med en enkelt boosterdose med TRIAXIS. Varigheten av serobeskyttelsen mot difteri og tetanus og seropositiviteten for kikhoste er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Varighet av serobeskyttelse/seropositivitetsrater (%) hos barn, ungdom og voksne, 3, 5 og 10 år etter en dose med TRIAXIS (Tdap-komponent av REPEVAX) (PPI-populasjon[1])

		Barn (4-6 år)[2]	**Ungdom** (11-17 år)[3]			**Voksne** (18-64 år)[3]		
Tid etter en dose TRIAXIS		**5 år**	**3 år**	**5 år**	**10 år**	**3 år**	**5 år**	**10 år**
Deltakere		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136
Antistoff		**% seroproteksjon/seropositivitet**						
Difteri (SN, IE/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, IE/ml)	≥0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Kikhoste (ELISA, EU/ml)	Sero-positivitet [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: internasjonale enheter; N = antall detakere med tilgjengelige data; PPI: per protokoll immunogenisitet; SN: seronøytralisering.
[1]Kvalifiserte deltakere der det var tilgjengelige immunogenisitetsdata fra minst ett antigen på det angitte tidspunktet.
[2]Studien Td508 ble gjennomført i USA med ungdom i alderen 11-17 år og voksne fra 18-64 år.
[4]Prosentandel av deltakerne med antistoffer ≥5 EU/ml for PT, ≥ 3 EU/ml for FHA og PRN, og ≥17 EU/ml for FIM i oppfølgingen etter 3 år ; ≥4 EU/ml for PT, PRN og FIM , og ≥3 EU/ml for FHA i oppfølgingen etter 5 år og 10 år

Oppfølgingsstudier med REPEVAX gir serologidata ved 1, 3, 5 og 10 år hos personer tidligere immunisert med én enkelt boosterdose REPEVAX. Vedvarende seroproteksjon mot difteri og tetanus, seropositivitet mot kikhoste og serobeskyttende antistoffnivåer (≥1:8 fortynning) for hvert poliovirus (type 1, 2 og 3) er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Varighet av seroproteksjon/seropositivitetsrater (%) hos barn, ungdom og voksne 1, 3, 5 og 10 år etter en dose REPEVAX (ITT-populasjon[1])

		Barn (3,5-5 år)[2]			Ungdom (11-17 år)[2]				Voksne (18-64 år)[2]			
Tid etter REPEVAX dose		**1 år**	**3 år**	**5 år**	**1 år**	**3 år**	**5 år**	**10 år**	**1 år**	**3 år**	**5 år**	**10 år**
Deltakere		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
Antistoff		**% seroproteksjon/seropositivitet**										
Difteri (SN, IE/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, IE/ml)	≥0,1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Kikhoste (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											
Type 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Type 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Type 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; EU: ELISA-enheter; IPV: inaktivert poliovaksine; ITT: intention to treat; IE: internasjonale enheter; N: antall deltakere med tilgjengelige data; NA: ikke analysert; SN: seronøytralisering.
[1] ITT-populasjon: Studie U01-Td5I-303-LT: Kvalifiserte deltakere som hadde tilgjengelige immunogenisitetsdata for minst ett antistoff ved spesifisert tidspunkt og ved år 5. Studie TD9707-LT: Kvalifiserte deltakere som hadde tilgjengelige immunogenisitetsdata for minst ett antistoff ved spesifisert tidspunkt.
[2] Studie U01-Td5I-303-LT gjennomført i UK med barn i alderen 3,5-5 år; Studien TD9707-LT gjennomført i Canada med ungdom fra 11-17 år og voksne fra 18-64 år.
[3] For U01-Td5I-303-LT: prosentandel av deltakere med antistoff ≥5 EU/ml for PT, ≥3 for FHA og ≥4 for PRN og FIM ved 1-årsoppfølgingen; ≥4 EU/ml for PT, FIM og PRN, og ≥3 EU/ml for FHA ved 3-års- og 5-årsoppfølgingen.
[4] For TD9707-LT: prosentandel av deltakere med antistoff ≥5 EU/ml for PT, ≥3 EU/ml for FHA og PRN, og ≥17 EU/ml for FIM ved alle tidspunkter unntatt 10 år; ≥4 EU/ml for PT, FIM og PRN og ≥3 EU/ml for FHA ved 10-årsoppfølging.

Immunogenisiteten ved revaksinasjon

Det er foretatt en evaluering av immunogenisiteten til TRIAXIS ved revaksinasjon 10 år etter forrige dose av TRIAXIS eller REPEVAX. En måned etter vaksinering hadde ≥ 98,5% av deltakerne i studien oppnådd serobeskyttende antistoffnivåer (≥ 0,1 IE/ml) for difteri og tetanus, og ≥ 84 % hadde oppnådd en boosterrespons på kikhosteantigen (boosterrespons for kikhoste ble definert som en antistoffkonsentrasjon ≥ 4 ganger LLOQ (nedre kvantifiseringsgrense) dersom prevaksinasjonsnivået var < LLOQ; ≥ 4 ganger prevaksinasjonsnivået dersom dette var ≥ LLOQ, men < 4 ganger LLOQ; eller ≥ 2 ganger prevaksinasjonsnivået dersom dette var ≥ 4 ganger LLOQ, etter vaksinasjon).

Basert på serologioppfølgning og revaksinasjonsdata, kan REPEVAX brukes istedenfor en dT-vaksine eller dT-IPV-vaksine for å styrke immuniteten mot kikhoste, i tillegg til difteri, tetanus og polio.

Immunogenisitet hos naive personer

Etter administrering av én dose REPEVAX til 330 voksne ≥ 40 år som ikke hadde fått vaksine med difteri eller tetanus i løpet av de siste 20 årene:

- var ≥ 95,8 % av de voksne seropositive (≥ 5 EU/ml) for antistoffer mot alle kikhosteantigener som vaksinen inneholdt,
- henholdsvis 82,4 % og 92,7 % var serobeskyttet mot difteri med grenseverdier på ≥ 0,1 og ≥ 0,01 IE/ml,
- henholdsvis 98,5 % og 99,7 % var serobeskyttet mot tetanus med grenseverdier på ≥ 0,1 og ≥ 0,01 IE/ml,
- og ≥ 98,8 % var serobeskyttet mot polio (type 1, 2 og 3) med en grenseverdi på ≥ 1:8 fortynning.

Etter administrering av to tilleggsdoser av vaksine med difteri, tetanus og polio til 316 personer én og seks måneder etter første dose, var serobeskyttelsesratene på 94,6 % og 100 % (hhv. ≥ 0,1 og ≥ 0,01 IE/ml) for difteri, 100 % (≥ 0,1 IE/ml) for tetanus og 100 % (≥ 1:8 fortynning) for polio (type 1, 2 og 3) (se tabell 4).

Tabell 5: Serologisk immunstatus (serobeskyttelse/seroresponsrater og GMC/GMT) før vaksinasjon og etter hver dose i en 3-doses vaksinasjonsplan, som inkluderte REPEVAX (dose 1) etterfulgt av 2 doser REVAXIS 1 og 6 måneder senere (dose 2 og 3) hos personer vaksinert i henhold til protokoll (FAS)

Antigen	Kriterie	Før vaksinasjon	Etter dose 1 REPEVAX	Etter dose 2 REVAXIS	Etter dose 3 REVAXIS
		N=330	N=330	N=325	N=316
Difteri	GMC	0,059	0,813	1,373	1,489
(SN, IE/ml)	95 % KI	[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 % KI	[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 % KI	[67,3; 77,2]	[89,4; 95,3]	[93,3; 97,9]	[98,8; 100]
Tetanus	GMC	0,48	6,82	7,60	5,46
(ELISA, IE/ml)	95 % KI	[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 % KI	[76,6; 85,3]	[96,5; 99,5]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
	≥0,01	92,4 %	99,7 %	100 %	100 %
	95 % KI	[89,0; 95,0]	[98,3; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Poliomyelitt (SN, 1/dil)					
Type 1	GMT	162,6	2869,0	2320,2	1601,9
	95 % KI	[133,6; 198,0]	[2432,9; 3383,4]	[2010,9; 2677,0]	[1425,4; 1800,3]
	≥8	93,3 %	99,4 %	100 %	100 %
	95 % KI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Type 2	GMT	164,5	3829,7	3256,0	2107,2
	95 % KI	[137,6; 196,8]	[3258,5; 4501,1]	[2818,2; 3761,7]	[1855,7; 2392,8]
	≥8	95,5 %	100 %	100 %	100 %
	95 % KI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Type 3	GMT	69,0	5011,4	3615,6	2125,8
	95 % KI	[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 % KI	[85,2; 92,2]	[96,9; 99,7]	[98,3; 100]	[98,8; 100]
Kikhoste (ELISA, EU/ml)					
PT	GMC	7,7	41,3		
	95 % KI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥5	-	96,3 %	-	-
	95 % KI		[93,6; 98,1]		
FHA	GMC	28,5	186,7		
	95 % KI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥5	-	100 %	-	-
	95 % KI		[98,9; 100]		
PRN	GMC	7,7	328,6		
	95 % KI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥5	-	99,4 %	-	-

Antigen	Kriterie	Før vaksinasjon	Etter dose 1 REPEVAX	Etter dose 2 REVAXIS	Etter dose 3 REVAXIS
	95 % KI		[97,8; 99,9]		
FIM	GMC	6,1	149,6		
	95 % KI	[5,2; 7,1]	[123,6; 181,0]		
	≥5	-	95,8 %	-	-
	95 % KI		[93,0; 97,7]		

GMC: Geometrisk gjennomsnitt av antistoffkonsentrasjoner; GMT: Geometrisk gjennomsnitt av antistofftitere; KI: Konfidensintervall; SN: seronøytralisering; ELISA: enzymkoblet immunsorbent analyse; dil: fortynning

FAS: Fullt analysesett – inkluderer alle personer som mottok studievaksinen og for hvilke immunogenisitet etter vaksinasjon var tilgjengelig.

Immunogenisitet hos gravide

Pertussis antistoffresponser hos gravide er generelt lignende responsen hos ikke gravide kvinner. Vaksinasjon i graviditetens andre eller tredje trimester er optimalt med hensyn til overføring av antistoffer til fosteret.

Immunogenisitet mot pertussis hos spedbarn (< 3 måneder) født av kvinner som ble vaksinert under graviditeten

Data fra 2 publiserte randomiserte kontrollerte studier viser høyere pertussisantistoffkonsentrasjoner ved fødsel og ved 2 måneders alder (dvs. før primærvaksinasjon) hos spedbarn der mor ble vaksinert med Triaxis under graviditeten sammenlignet med spedbarn der mor ikke ble vaksinert mot pertussis under graviditeten.

I den første studien fikk 33 gravide kvinner Triaxis og 15 fikk saltvannsplacebo i gestasjonsuke 30 til 32. Geometriske gjennomsnittskonsentrasjoner (GMC) i EU/ml av anti-pertussis antistoffene mot PT, FHA, PRN og FIM antigenene hos spedbarnene til vaksinerte mødre var henholdsvis 68,8, 234,2, 226,8 og 1867,0 ved fødselen og 20,6, 99,1, 75,7 og 510,4 ved 2 måneders alder. Hos spedbarna i kontrollgruppen var tilsvarende GMC 14,0, 25,1, 14,4 og 48,5 ved fødselen og 3,9, 15,0, 14,6 og 42,5 ved 2 måneders alder.

I den andre studien fikk 134 gravide kvinner Triaxis og 138 fikk en tetanus- og difterivaksine ved gjennomsnittlig gestasjonsalder 34,5 uker. GMC i EU/ml av anti-pertussis antistoffene mot PT, FHA, PRN og FIM antigenene hos spedbarnene til vaksinerte mødre var henholdsvis 54,2, 184,2, 294,1 og 939,6 ved fødselen og 14,1, 51,0 76,8 og 220,0 ved 2 måneders alder. Hos spedbarna i kontrollgruppen var tilsvarende GMC 9,5, 21,4, 11,2 og 31,5 ved fødselen og 3,6, 6,1, 4,4 og 9,0 ved 2 måneders alder. GMC ratio (Triaxis/kontrollgruppe) var 5,7, 8,6, 26,3 og 29,8 ved fødselen og 3,9, 8,4, 17,5 og 24,4 ved 2 måneders alder.

Disse høyere antistoffkonsentrasjonene bør gi spedbarnet passiv immunitet mot pertussis i de første 2 til 3 levemånedene, som er vist i observasjonseffektstudier.

Immunogenisitet hos spedbarn og småbarn født av kvinner som ble vaksinert under graviditeten

Immunogenisiteten av rutinevaksinasjon hos spedbarn født av mødre som ble vaksinert med Repevax eller Triaxis under graviditeten ble undersøkt i flere publiserte studier. Data fra spedbarnas respons på pertussis- og ikke-pertussisantigener ble undersøkt i deres første leveår.

Antistoffer fra mor etter vaksinasjon med Repevax eller Triaxis under graviditeten kan være knyttet til redusert immunrespons på aktiv immunisering mot pertussis hos spedbarnet. Basert på aktuelle epideiologiske studier har ikke dette nødvendigvis klinisk relevans.

Data fra flere studier viste ingen klinisk relevant redusert respons på vaksinasjon med Repevax eller Triaxis under graviditet eller spedbarnas og småbarnas responser på difteri, tetanus, *Haemophilus influenzae* type b, inaktivert poliovirus eller pneumokokk-antigener.

Effekt mot pertussis hos spedbarn født av kvinner som ble vaksinert under graviditeten

Vaksinens effekt i de første 2-3 månedene hos spedbarn født av mødre som ble vaksinert mot pertussis under graviditetens tredje trimester har blitt undersøkt i 3 observasjonsstudier. Den samlede effekten er > 90 %.

Tabell 6: vaksineeffekt (VE) på kikhoste hos små spedbarn født av mødre som ble vaksinert med REPEVAX eller TRIAXIS under graviditeten i 3 retrospektive studier.

Sted	Vaksine	VE (95 % KI)	Metode for estimering av VE	Oppfølgingsperiode av spedbarnet
UK	REPEVAX	93 % (81, 97)	unmatched case-control	2 måneder
US	TRIAXIS*	91,4 % (19,5, 99.1)	cohort regresjonsmodell	2 måneder
UK	REPEVAX	93 % (89, 95)	screening (case-coverage)	3 måneder

*Ca. 99 % av kvinnene ble vaksinert med Triaxis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evaluering av farmakokinetiske egenskaper er ikke relevant for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data detekterte ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatte doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Fenoksyetanol
Etanol
Polysorbat 80
Vann til injeksjon
Se avsnitt 2 for adjuvans.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses. Vaksinen skal ikke brukes hvis den har vært frosset.
Oppbevar beholderen i den ytre emballasjen for å beskytte mot lys.

Stabilitetsdata indikerer at vaksinekomponentene er stabile ved temperaturer opp til 25 °C i 72 timer. Repevax skal brukes eller kastes når denne perioden er over. Disse dataene er ment å veilede helsepersonell kun dersom legemidlet har vært midlertidig oppbevart ved temperaturer utenfor angitt oppbevaringsbetingelse.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml suspensjon i ferdigfylt sprøyte (glass) med stempelpropp (klorbutyl elastomer), med spissbeskyttelse (syntetisk isopren-brombutyl elastomer).

Pakningsstørrelse på 1, 10 eller 20 ferdigfylte sprøyter uten kanyler.
Pakningsstørrelse på 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter med 1 eller 2 kanyler.

0,5 ml suspensjon i ferdigfylt sprøyte (glass) med stempelpropp (klorbutyl elastomer), og en Luer-kobling med spissbeskyttelse (syntetisk isopren-brombutyl + polypropylen elastomer).

Pakningsstørrelse på 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter uten kanyler
Pakningsstørrelse på 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter med separate kanyler (rustfritt stål)
Pakningsstørrelse på 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter med separate kanyler (rustfritt stål) og sikkerhetskappe (polykarbonat).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning

Parenterale produkter må undersøkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging før vaksinen gis. Hvis dette observeres, må legemidlet kastes.

Vaksinen fremstår som en homogen, uklar hvit suspensjon der det kan dannes et bunnfall under oppbevaring. Før bruk må den ferdigfylte sprøyten ristes godt slik at suspensjonen fordeles jevnt før dosen skal injiseres. Hvis aggregater oppstår kan produktet rystes igjen til en homogen suspensjon er oppnådd.

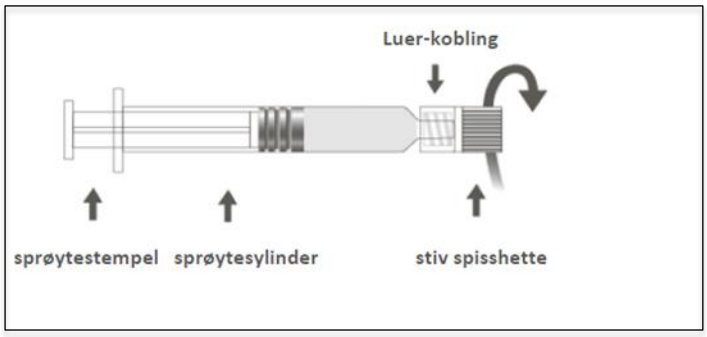
På kanylefrie sprøyter skal kanylen presses hardt på enden av den ferdigfylte sprøyten og roteres 90 grader.

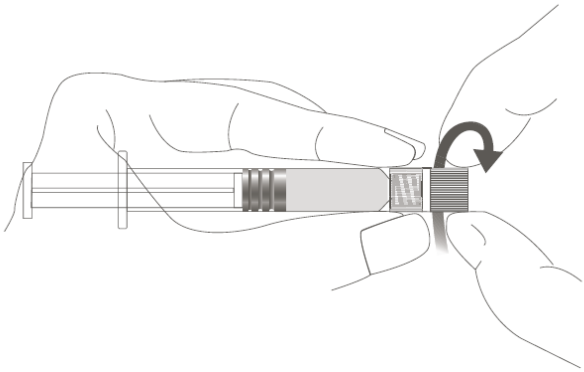
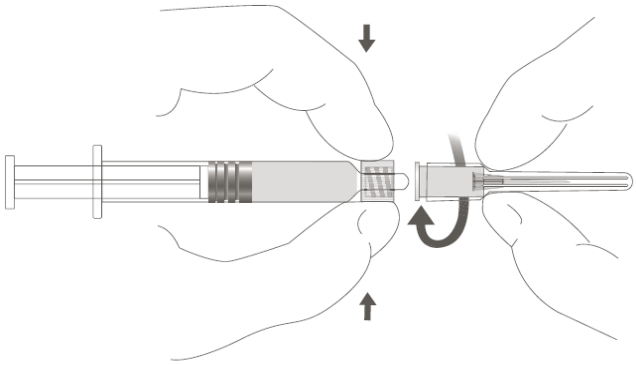
Forberedelse til administrering

Den ferdigfylte sprøyten kan ha Luer-kobling med stiv spisshette (bilde A). Sprøyten med injeksjonsvæske, suspensjon må undersøkes visuelt før administrering. Hvis partikler, lekkasje, for tidlig aktivering av stempelet eller defekt spissforsegling observeres, skal sprøyten kastes. Sprøyten er kun til engangsbruk og må ikke gjenbrukes.

Instruksjoner for bruk av ferdigfylt sprøyte med Luer-kobling:

Bilde A: Sprøyte med Luer-kobling med stiv spisshette

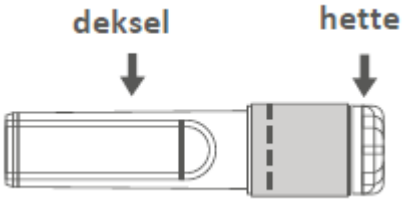


Trinn 1: Hold i Luer-koblingen med én hånd (unngå å holde sprøytestempelet eller sprøytesylinderen) og skru av spisshetten ved å vri den.	
Trinn 2: For å feste kanylen til sprøyten, skru kanylen forsiktig på sprøyten inn i Luer-koblingen til du merker lett motstand.	

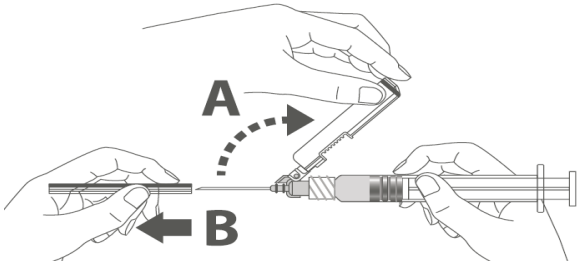
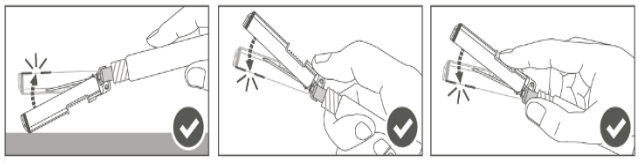
<Bruksanvisning for ferdigfylt sprøyte med sikkerhetskanyle med Luer-kobling

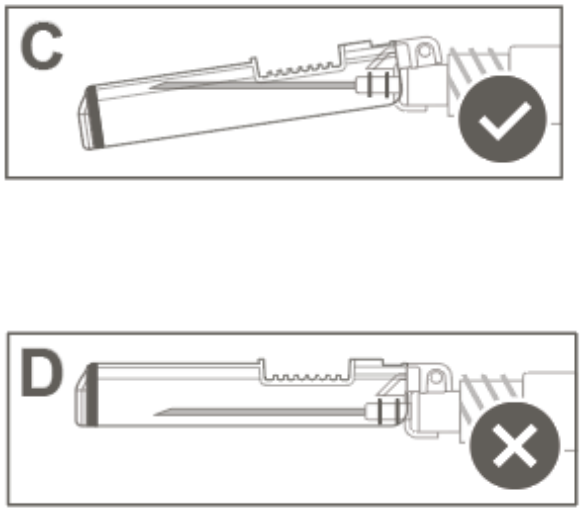
Følg trinn 1 og 2 over for klargjøring før sammenfesting av sprøyten med Luer-kobling og kanylen

Bilde B: Sikkerhetskanyle (i deksel)	**Bilde C: Deler til sikkerhetskanyle (klar til bruk)**

Trinn 3: Trekk sikkerhetskanylens deksel rett av. Kanylen er dekket av sikkerhetsskjoldet og nålehetten.

Trinn 4: **A:** Trekk sikkerhetsskjoldet bort fra kanylen, mot sprøytesylinderen inntil vinkelen er slik som vist på bildet. **B:** Trekk nålehetten rett av.	
Trinn 5: Etter injeksjonen: lås (aktiver) sikkerhetsskjoldet ved bruk av én av de tre (3) **enhånds**teknikkene som vist på bildet: aktivering ved hjelp av en overflate, tommel eller finger. Merk: Aktivering bekreftes ved et hørbart eller følbart "klikk".	
Trinn 6: Sjekk aktiveringen av sikkerhetsskjoldet. Sikkerhetsskjoldet skal være **helt låst (aktivert)** som vist på bilde C.	

Bilde D viser at sikkerhetsskjoldet **IKKE er helt låst (ikke aktivert).**	

Advarsel: Prøv ikke å låse opp (deaktivere) sikkerhetsanordningen ved å tvinge kanylen ut av sikkerhetsskjoldet.

>

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hettene må ikke settes tilbake på kanylene igjen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2002-01069

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

27.07.2002

10. OPPDATERINGSDATO

27.10.2026