

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxelis Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Vaxelis Injektionssuspension

Diphtherie-Tetanus-Pertussis(azellulär, aus Komponenten)-Hepatitis-B(rDNA)-

Poliomyelitis(inaktiviert)-Haemophilus-Typ-b(konjugiert)-Adsorbat-Impfstoff

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Diphtherie-Toxoid <sup>1</sup>	mindestens 20 I.E. <sup>6</sup>
Tetanus-Toxoid <sup>1</sup>	mindestens 40 I.E. <sup>6</sup>
<i>Bordetella-pertussis</i> -Antigene <sup>1</sup>	
Pertussis-Toxoid (PT)	20 Mikrogramm
Filamentöses Hämagglutinin (FHA)	20 Mikrogramm
Pertactin (PRN)	3 Mikrogramm
Fimbrien Typen 2 und 3 (FIM)	5 Mikrogramm
Hepatitis-B-Oberflächenantigen <sup>2,3</sup>	10 Mikrogramm
Inaktivierte Polioviren <sup>4</sup>	
Typ 1 (Mahoney)	40 D-Antigen-Einheiten <sup>5</sup>
Typ 2 (MEF-1)	8 D-Antigen-Einheiten <sup>5</sup>
Typ 3 (Saukett)	32 D-Antigen-Einheiten <sup>5</sup>
<i>Haemophilus-influenzae</i> -Typ-b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat) konjugiert an Meningokokken-Protein <sup>2</sup>	3 Mikrogramm 50 Mikrogramm

<sup>1</sup> adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,17 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (0,15 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) durch rekombinante DNA-Technologie

<sup>4</sup> gezüchtet in Vero-Zellen

<sup>5</sup> oder äquivalente Antigenmenge, bestimmt durch eine geeignete immunchemische Methode

<sup>6</sup> oder äquivalente Aktivität bestimmt durch eine Immunogenitätsbewertung.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion).

Gleichmäßig trübe, weiße bis fast weiße Suspension.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

Vaxelis sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

##### Grundimmunisierung

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

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

##### Auffrischimpfung

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

##### *Andere pädiatrische Altersgruppen*

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

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

#### Art der Anwendung

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Schutzwirkung

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

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

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

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

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

##### Vor der Impfung

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht intravasal, intradermal oder subkutan verabreichen.

### Spezielle Populationen

#### *Frühgeborene*

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

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

#### *Genetischer Polymorphismus*

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

#### *Immungeschwächte Kinder*

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

### *Erkrankungen des Blutes*

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

### Interferenz mit Labortests

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

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

Vaxelis ist indiziert für Säuglinge und Kleinkinder; deshalb wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen. Es ist zu erwarten, dass der Impfstoff in diesem Hinblick zu vernachlässigende oder keine Auswirkungen hat.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen nach Verabreichung von Vaxelis waren Reizbarkeit, Weinen, Somnolenz, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Erythem, Schwellung), Fieber (≥38 °C), verminderter Appetit und Erbrechen.

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

In einer klinischen Studie, in der Vaxelis zeitgleich mit Prevenar 13 (PCV13) jeweils als Auffrischimpfung beider Impfstoffe verabreicht wurde, wurde Fieber  $\geq 38$  °C bei 52,5 % der Kinder berichtet verglichen mit 33,1 % bis 40,7 % der Kinder während der Grundimmunisierung. Bei Kindern, die Vaxelis mit PCV13 erhalten haben, wurde Fieber  $\geq 39,5$  °C bei 3,7 % der Kinder nach der Auffrischimpfung beobachtet und bei 0,2 % bis 0,8 % der Kinder nach der Grundimmunisierung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Das Fieber nach Impfungen zur Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung war fast immer leicht oder mäßig ( $< 39,5$  °C) und von kurzer Dauer ( $\leq 2$  Tage).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Sehr selten ( $< 1/10\ 000$ )

Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen aus klinischen Studien sowie Beobachtungen nach Markteinführung**

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit*, anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Gelegentlich	Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlafstörungen einschließlich Schlaflosigkeit, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Somnolenz
	Gelegentlich	Erniedrigter Muskeltonus
	Nicht bekannt	Konvulsionen mit oder ohne Fieber <sup>†</sup> , Hypotonisch-hyporesponsive Episode (HHE) <sup>†</sup>
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen
	Häufig	Diarrhoe
	Gelegentlich	Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag, Hyperhidrosis
Allgemeine Erkrankungen	Sehr häufig	Weinen, Reizbarkeit

		Erythem an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle
		Fieber
	Häufig	Blauer Fleck an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Knötchen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Ausschlag an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle, Ermüdung

\* Basierend auf Berichten nach Markteinführung.

† Basierend auf Berichten nach Markteinführung. Da diese Ereignisse von einer Population unklarer Größe berichtet wurden, ist es generell nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang zum Impfstoff herzustellen. Siehe Abschnitt 4.4.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

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

### Frühgeborene

Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen ( $\leq 28$ . Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>  
anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Immunogenität nach Grundimmunisierungsserie und nach Auffrischimpfung

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

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

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

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

<sup>b</sup> N = 89 Probanden aus einer separaten Studie

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

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

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

<sup>b</sup> ohne Hepatitis-B-Impfung bei Geburt

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

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

### **Persistenz der Immunantwort**

#### Hepatitis B-Immungedächtnis

Die Persistenz von Immunantworten wurde bei Kindern nach bis zu 8 Jahren nach der Erstimpfung mit Vaxelis untersucht. Der Anteil bei diesen Kindern mit anti-HBsAg  $\geq 10$  mIE/ml, nachdem diese Vaxelis entweder im Alter von 2, 4 und 11-12 Monaten oder im Alter von 2, 3, 4 und 12 Monaten erhalten hatten, betrug:

- 65,8 % (119 von 181) bzw. 70,2 % (134 von 191), im Alter von 4 oder 5 Jahren;
- 40,9 % (38 von 93) bzw. 49,1 % (55 von 112), im Alter von 8 oder 9 Jahren.

Kindern im Alter von 8 oder 9 Jahren wurde eine Challenge-Dosis eines Hepatitis-B-Impfstoffs verabreicht. Etwa einen Monat nach dieser Challenge-Dosis betrug der Anteil der Kinder mit anti-HBsAg  $\geq 10$  mIE/ml 100 % (93 von 93) bzw. 99,1 % (108 von 109). Diese Daten belegen eine anamnestiche Antwort nach einer Challenge-Dosis, die die Persistenz eines Hepatitis B-Immungedächtnisses bei Personen zeigt, die zuvor Vaxelis erhalten hatten.

### Persistenz von Antikörpern gegen das Pertussis-Antigen

Das Vorhandensein von Pertussis-Antikörpern wurde bei Kindern im Alter von 4 oder 5 Jahren bestimmt, die Vaxelis im Alter von 2, 4 und 11-12 Monaten erhalten hatten. Die Anteile dieser Kinder mit anti-Pertussis-Antikörpern  $\geq$  der unteren Bestimmungsgrenze waren: anti-PT 58,4 %, anti-FHA 80,9 %, anti-PRN 66,1 % und anti-FIM 94,4 %.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumphosphat  
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvanzien siehe Abschnitt 2.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Daten zur Stabilität zeigen, dass der Impfstoff bei einer Temperatur bis 25 °C für 228 Stunden stabil ist. Am Ende dieses Zeitraums sollte Vaxelis verabreicht oder verworfen werden. Diese Daten dienen nur für den Fall einer zeitlich begrenzten Temperaturabweichung als Anhaltspunkt für medizinisches Fachpersonal.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

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

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

0,5 ml Suspension in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Aluminium-Versiegelung – in der Packungsgröße 10x1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Hinweise zur Anwendung: Injektionssuspension in einer Fertigspritze

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

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

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

### Hinweise zur Anwendung: Injektionssuspension in einer Durchstechflasche

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

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

Eine aseptische Arbeitsweise ist anzuwenden. Eine separate sterile Spritze und Nadel oder eine sterile Einweg-Einheit ist für jeden einzelnen Patienten zu verwenden, um das Übertragen von Krankheiten zu vermeiden. Die Nadeln sind nicht wieder mit der Nadelkappe zu versehen.

### Beseitigung

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

EU/1/15/1079/007  
EU/1/15/1079/008

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Februar 2016  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. September 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

01/2023

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