

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-Toxoid¹ mindestens 20 I.E.⁶
Tetanus-Toxoid¹ mindestens 40 I.E.⁶

Bordetella-pertussis-Antigene¹
Pertussis-Toxoid (PT) 20 Mikrogramm
Filamentöses
Hämagglutinin (FHA) 20 Mikrogramm
Pertactin (PRN) 3 Mikrogramm
Fimbrien Typen 2
und 3 (FIM) 5 Mikrogramm

Hepatitis-B-Oberflächenantigen^{2, 3} 10 Mikrogramm

Inaktivierte Polioviren⁴
Typ 1 (Mahoney) 40 D-Antigen-Einheiten⁵
Typ 2 (MEF-1) 8 D-Antigen-Einheiten⁵
Typ 3 (Saukett) 32 D-Antigen-Einheiten⁵

Haemophilus-influenzae-Typ-b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat) 3 Mikrogramm konjugiert an Meningokokken-Protein² 50 Mikrogramm

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

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

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

⁴ gezüchtet in Vero-Zellen

⁵ oder äquivalente Antigenmenge, bestimmt durch eine geeignete immunchemische Methode

⁶ 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 Impfpfehlungen 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 Impfpfehlungen 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 verabreicht werden. Vaxelis kann als Auffrischimpfung bei Kindern verabreicht werden, die bei ihrer Grundimmunisierungsserie einen anderen hexavalenten Impfstoff erhalten haben. Wenn keine Auffrischimpfung mit einem hexavalenten DTaP(Diphtherie, Tetanus und azelluläre Pertussis)-Impfstoff zur Verfügung steht, 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 erhöh-

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

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

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

Fieberkrämpfe in der Eigenanamnese sowie Krampfanfälle oder plötzlicher Kindstod (Sudden Infant Death Syndrome [SIDS]) in der Familienanamnese sind keine Kontraindikationen 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 ≤ 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-B- und -C-Konjugatimpfstoffen verabreicht werden.

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

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

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

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

Aufgrund eines erhöhten Risikos für Fieber, Druckschmerz an der Injektionsstelle, Veränderung der Essgewohnheiten und Reizbarkeit bei gleichzeitiger Verabreichung eines Meningokokken-B-Impfstoffes mit einem anderen hexavalenten Impfstoff mit ähnlichem Reaktogenitätsprofil wie Vaxelis, können separate Impfungen in Erwägung gezogen werden.

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 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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 $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ bei 3,7% der Kinder nach der Auffrischimpfung beobachtet und bei 0,2% bis 0,8% der Kinder nach der Grundimmunisierung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Das Fieber nach Impfungen zur Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung war fast immer leicht oder mäßig ($< 39,5^{\circ}\text{C}$) und von kurzer Dauer (≤ 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)

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Frühgeborene

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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†, Hypotonisch-hyporesponsive Episode (HHE)†
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 und Beschwerden am Verabreichungsort	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
Selten	Massive Schwellung an der geimpften Extremität§	

* 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.
 § Geschätzte Häufigkeit basierend auf Berichten nach Markteinführung, in klinischen Studien mit > 5 200 Teilnehmern gab es hierzu keine Berichte.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 770, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, 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.

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 4

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

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

In einer unverblindeten Studie wurde Vaxelis als Auffrischimpfung 167 gesunden Kindern im Alter von etwa 11–13 Monaten verabreicht, die zuvor eine 2-Dosen-Grundimmunisierungsserie von entweder Vaxelis (N = 85) oder einem anderen hexavalenten Impfstoff mit 2 Pertussis-Komponenten (DTaP-HB-IPV-Hib; N = 82) im Rahmen der Routineimpfung erhalten hatten. Eine Auffrischimpfung mit Vaxelis wurde gut vertragen und rief einen Anstieg der humoralen Immunantworten auf alle Antigene hervor. An Tag 30 nach der Auffrischimpfung zeigten mindestens 89% der Kinder eine Seroreaktion, die als schützend gegen Diphtherie, Tetanus, Hepatitis B, Poliomyelitis und die invasive *Haemophilus influenzae*-Typ-B-Erkrankung definiert wurde.

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 ≥ 10 ml.E./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 ≥ 10 ml.E./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.

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

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

^b N = 89 Probanden aus einer separaten Studie

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

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

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

^b ohne Hepatitis-B-Impfung bei Geburt

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 ≥ 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
Adjuvanzen 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 1 × 1 oder 10 × 1 Dosis.
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Verschlusskappe (Butyl), ohne Kanüle – Bündelpackung mit 5 Packungen zu 10 × 1 Dosis.
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Verschlusskappe (Butyl), mit 1 beigepackten Kanüle – in Packungsgrößen zu 1 × 1 oder 10 × 1 Dosis.
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Verschlusskappe (Butyl), mit 2 beigepackten Kanülen – in Packungsgrößen zu 1 × 1 oder 10 × 1 Dosis.
0,5 ml Suspension in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Butyl) und Aluminium-Versiegelung – in der Packungsgröße 10 × 1 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 Aus-

sehen 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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

Dezember 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

13. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden

Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

RCN: 000026045-DE; 000025179-DE;
000026206-DE
FACH-9000228-0011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt