

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Repevax, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (0,5 ml) innehåller:

Difteritoxoidinte mindre än 2 IE¹ (2 Lf)

Tetanustoxoidinte mindre än 20 IE¹ (5 Lf)

Pertussisantigener

Pertussistoxoid2,5 mikrogram

Filamentöst hemagglutinin5 mikrogram

Pertaktin3 mikrogram

Fimbria typ 2 och 35 mikrogram

Poliovirus (Inaktiverat)²

Typ 1 (Mahoney)29 D-antigenenheter³

Typ 2 (MEF-1)7 D-antigenenheter³

Typ 3 (Saukett)26 D-antigenenheter³

Adsorberat på aluminiumfosfat1,5 mg (0,33 mg Al³⁺)

¹ Som nedre konfidensgräns (p = 0,95) för aktivitet mätt enligt den analys som beskrivs i den europeiska farmakopén.

² Odlad på Veroceller.

³ Dessa antigenmängder är strikt desamma som de som tidigare uttryckts som 40-8-32 D-antigenenheter, för virus typ 1, 2 respektive 3, när de mäts med en annan lämplig immunokemisk metod.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Repevax är en homogen, grumlig vit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Repevax (Tdap-IPV) är avsett för aktiv immunisering mot difteri, stelkramp, kikhosta (pertussis) och poliomyelit hos personer från 3 års ålder, som en boosterdos efter primär-immunisering.

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

Repevax ska användas enligt officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

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

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

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

Administreringssätt

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

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

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

4.3 Kontraindikationer

- Repevax ska inte ges till personer med känd överkänslighet:
 - mot vacciner mot difteri, stelkramp, kikhosta eller poliomyelit

- mot några andra komponenter i vaccinet (se avsnitt 6.1)
- mot något restämne som överförs från tillverkningen (formaldehyd, glutaraldehyd, streptomycin, neomycin, polymyxin B och bovint serumalbumin), som kan finnas kvar i icke påvisbara spårmängder.
- Repevax ska inte administreras till personer som fått encefalopati av okänd etiologi inom 7 dagar efter tidigare vaccination med ett pertussisinnehållande vaccin.
- Som för andra vacciner ska vaccination med Repevax uppskjutas vid akut svår infektionssjukdom med feber. Lindrig infektion utgör dock ingen kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

Repevax ska inte användas för primärimmunisering.

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

Före vaccination

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

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

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

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

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

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

Försiktighet vid administrering

Får inte administreras intravaskulärt eller intradermalt.

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

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

Övriga överväganden

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

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

Spårbarhet

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

Hjälpämnen med känd effekt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Baserat på resultat från kliniska prövningar med samtidig användning kan Repevax administreras samtidigt med humant papillomvirusvaccin (HPV) och/eller meningokockpolysackarid (serogrupper A, C, Y och W) (MenACYW) konjugatvaccin (antingen alla tre vacciner samtidigt eller parvis) (se avsnitt 4.8) enligt med lokala föreskrifter.

Vaccinerna ska ges i olika armar. Interaktionsstudier med andra vacciner, biologiska produkter eller läkemedel har inte genomförts. I enlighet med allmänna vaccinationsriktlinjer kan dock Repevax, eftersom det är ett inaktiverat vaccin, administreras samtidigt med andra vacciner eller immunglobuliner vid separata injektionsställen.

Vid immunsuppressiv terapi, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier med Repevax har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Det fanns en tendens till fler lokala och systemiska reaktioner hos ungdomar än hos vuxna. I båda åldersgrupperna var smärta vid injektionsstället den vanligaste biverkningen.

Fördröjda lokala biverkningar (t.ex. en lokal biverkning som uppkom eller vars svårighetsgrad förvärrades 3 till 14 dagar efter immunisering), till exempel smärta, erytem och svullnad vid injektionsstället förekom hos färre än 1,2 %. De flesta biverkningar som rapporterats uppstod inom 24 timmar efter vaccinationen.

Säkerhetsanalysen av samtidig användning av antingen Repevax eller Triaxis administrerat tillsammans med MenACYW (Menactra eller MenQuadfi) och/eller HPV (Gardasil eller Gardasil 9) vacciner omfattade 5 122 friska manliga och kvinnliga personer i åldern 10 till 17 år från 6 kliniska studier.

Den övergripande säkerhetsprofilen för Repevax eller Triaxis var likartad när alla tre vaccinerna administrerades samtidigt jämfört med kombinationer av två vacciner (Triaxis och Menactra eller Triaxis/Repevax och Gardasil/Gardasil 9). Säkerhetsprofilen för Repevax och Gardasil/Gardasil 9 administrerade samtidigt var likartad med Gardasil/Gardasil 9 administrerat ensamt.

I kliniska studier observerades reaktioner vid injektionsstället (smärta, erytem, svullnad och blåmärken) samt huvudvärk, sjukdomskänsla och myalgi oftare när alla tre vacciner administrerades tillsammans eller parvis, jämfört med när de administrerades ensamma. Sammantaget var de observerade skillnaderna i injektionsställesreaktioner < 10 %, medan skillnaderna i huvudvärk, sjukdomskänsla och myalgi varierade från < 10 % till < 28 %. Skillnaden i förekomst av feber i de kliniska studierna var < 2 %.

Majoriteten av biverkningarna rapporterades som lindriga till måttliga i intensitet.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar rangordnas under frekvensrubriker på följande sätt:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, < $1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)
Mycket sällsynta	(< $1/10\,000$), inklusive enstaka fall

Ingen känd frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data

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

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

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

Biverkningar efter godkännande för försäljning

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

‡ Se avsnitt C)

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Omfattande svullnad i extremiteterna som kan sträcka sig från injektionsstället och bortom en eller båda lederna, och ofta är förknippad med erytem och ibland med blåsor, har rapporterats efter administrering av

Repevax. Majoriteten av dessa reaktioner uppkom vanligtvis inom 48 timmar efter vaccination och försvann spontant i genomsnitt inom 4 dagar utan några följder.

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

Pediatrisk population

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: J07CA02

Kliniska prövningar

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

Tabell 2: Immunsvär 4 veckor efter vaccination med Repevax

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

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

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

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

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

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

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

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

Säkerheten och immungeniciteten av Repevax hos vuxna och ungdomar visade sig vara jämförbara med dem som observerats med en engångsboosterdos av Td-adsorberat eller Td Polio-adsorberat vaccin

innehållande en liknande mängd stelkramps- och difteritoxoider och inaktiverade poliovirus av typ 1, 2 och 3.

Det lägre svaret på difteritoxoider hos vuxna berodde förmodligen på att vissa deltagare hade en obekräftad eller ofullständig immuniseringshistoria.

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

Varaktighet av antikroppssvar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

		Barn (3,5–5 år) ²			Ungdomar (11–17 år) ²				Vuxna (18–64 år) ²			
Tid sedan dos av Repevax		1 år	3 år	5 år	1 år	3 år	5 år	10 år	1 år	3 år	5 år	10 år
Prövningsdeltagare		N=36-37	N=36	N=38-48	N=64	N=117	N=108	N=97-107	N=32	N=135-136	N=127	N=67-79
Antikropp		% seroskydd/seropositivitet										
Difteri (SN, 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
Pertussis (ELISA, EU/ml)	Sero-positivitet ^{3,4}											
PT		89,2	61,1	55,3	98,4	96,6	99,1	87,6	100	97,1	97,6	91,0
FHA		100	94,4	100	100	99,1	99,1	98,1	100	100	100	100
PRN		97,3	91,7	95,7	100	99,1	100	88,8	100	99,3	98,4	93,7
FIM		100	100	95,7	98,4	98,3	98,1	100	93,8	94,1	93,7	98,7
IPV (SN, titer)	≥ 1:8											
Typ 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Typ 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Typ 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

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

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

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

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

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

Immungenicitet efter revaccination

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

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

Immungenicitet hos icke-vaccinerade personer

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

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

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

Tabell 5: Serologisk immunstatus (nivåer seroskydd/serosvar och GMC/GMT) före vaccination och efter varje dos av ett 3-dos-vaccinationsschema inklusive Repevax (dos 1) följt av 2 doser av Revaxis

1 och 6 månader senare (dos 2 och 3) hos prövningsdeltagare vaccinerade i enlighet med prövningsplanen (FAS)

Antigen	Kriterier	Före vaccination	Efter dos 1 Repevax	Efter dos 2 Revaxis	Efter dos 3 Revaxis
		N = 330	N = 330	N = 325	N = 316
Difteri (SN, IE/ml)	GMC	0,059	0,813	1,373	1,489
	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 (ELISA, IE/ml)	GMC	0,48	6,82	7,60	5,46
	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]
Polio (SN, 1/dil)					
Typ 1	GMT	162,6	2 869,0	2 320,2	1 601,9
	95 % KI	[133,6; 198,0]	[2 432,9; 3 383,4]	[2 010,9; 2 677,0]	[1425,4; 1 800,3]
	≥ 8	93,3 %	99,4 %	100 %	100 %
	95 % KI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Typ 2	GMT	164,5	3 829,7	3 256,0	2 107,2
	95 % KI	[137,6; 196,8]	[3 258,5; 4 501,1]	[2 818,2; 3 761,7]	[1 855,7; 2 392,8]
	≥ 8	95,5 %	100 %	100 %	100 %
	95 % KI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
Typ 3	GMT	69,0	5 011,4	3 615,6	2 125,8
	95 % KI	[56,9; 83,6]	[4 177,4; 6 012,0]	[3 100,5; 4 216,4]	[1 875,5; 2 409,6]
	≥ 8	89,1 %	98,8 %	99,7 %	100 %
	95 % KI	[85,2; 92,2]	[96,9; 99,7]	[98,3; 100]	[98,8; 100]
Pertussis (ELISA, EU/ml)					
PT	GMC	7,7	41,3		
	95 % 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 %	-	-
	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 medelkoncentration av antikroppar; GMT: Geometrisk medeltiter av antikroppar; KI: Konfidensintervall; SN: seroneutralisation; ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; dil: spädning

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

Immungenicitet hos gravida kvinnor

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

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

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

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

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

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

Immungenicitet hos spädbarn och småbarn till kvinnor som vaccinerats under graviditeten

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

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

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

Effektiviteten mot kikhosta hos spädbarn till kvinnor som vaccinerats under graviditeten

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

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

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

* Uppskattningsvis 99 % av kvinnor var vaccinerade med Triaxis

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Utvärdering av farmakokinetiska egenskaper krävs inte för vacciner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas. Fruset vaccin ska kasseras.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Hållbarhetsdata indikerar att vaccinets komponenter hålls stabila vid temperaturer upp till 25 °C under 72 timmar. Efter denna tidsperiod ska Repevax användas eller kasseras. Dessa data är endast avsedda för hälsovårdspersonal och situationer då tillfälliga avvikelser i förvaringstemperaturen uppkommer.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning

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

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

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

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Skyddshättan ska inte sättas tillbaka på kanyler.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59538

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-02-18

Datum för förnyat godkännande: 2024-11-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-29