

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

REPEVAX stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni (aðsogað, minnkað mótefnisvakainnihald) gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta (frumulaust, samsett) og mænusótt (dautt).

### 2. INNIHALDSLÝSING

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Barnaveikiafeitur.....	ekki minna en 2 a.e. <sup>1</sup> (2 Lf)
Stífkrampaafeitur.....	ekki minna en 20 a.e. <sup>1</sup> (5 Lf)
Kíghóstamótefnavakar	
Kíghóstaafeitur.....	2,5 míkrogrömm
Þráðlaga rauðkornakekkir.....	5 míkrogrömm
Pertaktín.....	3 míkrogrömm
Festíþræðir gerð 2 og 3.....	5 míkrogrömm
Mænusóttarveira (óvirkjuð) <sup>2</sup>	
Gerð 1 (Mahoney).....	29 D mótefnavakaeyningar
Gerð 2 (MEF1).....	7 D mótefnavakaeyningar
Gerð 3 (Saukett).....	26 D mótefnavakaeyningar
Aðsogað á álfosfat.....	1,5 mg (0,33 mg af Al <sup>3+</sup> )

<sup>1</sup> Lægri öryggismörk ( $p = 0,95$ ) fyrir virkni, mælt samkvæmt aðferð fyrir magnákvörðun í Evrópsku Lyfjaskránni.

<sup>2</sup> Ræktað í Vero frumum.

<sup>3</sup> Magn mótefnavaka er nákvæmlega það sama og það sem áður var sýnt sem 40-8-32 D mótefnavakaeyningar fyrir veirur af gerð 1, 2 og 3, tilgreint í sömu röð, þegar það er mælt með annarri viðeigandi ónæmisefnafræðilegri aðferð.

REPEVAX getur innihaldið leifar af formaldehyði, glútaraldehyði, streptomýcíni, neomýcíni, pólýmýxíni B og albúminu úr sermi nautgripa, sem eru notuð í framleiðsluferlinu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

REPEVAX er hvít, einsleit, skýjuð dreifa.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

REPEVAX (Tdap-IPV) er ætlað til:

Virkrar ónæmisaðgerðar gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta og mænusótt hjá einstaklingum frá þriggja ára aldri sem örvun í kjölfar frumónæmisaðgerðar (primary immunization).

Aðfengin vörn gegn kíghósta hjá ungum ungbörnum eftir bólusetningu móður á meðgöngu (sjá kafla 4.2, 4.6 og 5.1).

REPEVAX skal nota í samræmi við opinberar ráðleggingar.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Mælt er með stakri inndælingu með einum (0,5 ml) skammti, fyrir alla aldurshópa.

Unglingum og fullorðnum með óþekkta eða ófullnægjandi bólusetningarstöðu gegn barnaveiki eða stífkrampa má gefa einn skammt af REPEVAX sem hluta af bólusetningarröð til varnar gegn kíghósta og mænusótt og í flestum tilvikum einnig gegn stífkrampa og barnaveiki. Gefa má einn viðbótarskammt af barnaveiki- og stífkrampabóluefni (dT) einum mánuði síðar sem fylgt er eftir með 3. skammtinum af barnaveiki- eða dT bóluefni 6 mánuðum eftir fyrsta skammtinn til að hámarka vörn gegn sjúkdómi (sjá kafla 5.1). Skammtafjölda og -áætlun skal ákvarða í samræmi við ráðleggingar á hverjum stað.

Endurtaka má bólusetningu með REPEVAX til að auka ónæmi fyrir barnaveiki, stífkrampa og kíghósta á 5 til 10 ára fresti (sjá kafla 5.1).

REPEVAX má nota við meiðslum þar sem hætta er á stífkrampa með eða án samtímis gjafar ónæmisglóbúlins gegn stífkrampa í samræmi við opinberar ráðleggingar.

REPEVAX má gefa þunguðum konum á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu, til að veita vörn gegn kíghósta hjá ungbörnum (sjá kafla 4.1, 4. 6 og 5.1).

### Lyfjagjöf

Stakan skammt (0,5 ml) af REPEVAX á að gefa í vöðva. Best er að nota axlarvöðva.

REPEVAX á ekki að gefa í rasskinn, í eða undir húð (í undantekningartilvikum má íhuga lyfjagjöf undir húð, sjá kafla 4.4).

*Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

## 4.3 Frábendingar

- Ekki skal gefa REPEVAX einstaklingum með þekkt ofnæmi
  - fyrir bóluefnum gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta og mænusótt
  - fyrir einhverjum öðrum innihaldsefnum bóluefnisins (sjá kafla 6.1)
  - fyrir einhverjum efnaleifum úr framleiðslu (formaldehýði, glútaraldehýði, streptómýcíní, neómýcíní, pólýmýxíní B og sermisalbúmíní nautgripa), sem geta verið til staðar í ómælanlegu snefilmagni.
- Ekki skal gefa REPEVAX einstaklingum sem fengið hafa heilasjúkdóm af óþekktum orsökum innan 7 daga frá fyrri ónæmisáðgerð með kíghóstabóluefni.
- Eins og við á um öll bóluefni, skal fresta bólusetningu með REPEVAX við bráð veikindi, þar með talin hitasótt. Lítilsháttar sýking eins og væg sýking í efri öndunarvegi er ekki frábending.

## 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki skal nota REPEVAX til frumónæmisgerðar.

Varðandi tímabil á milli örvunarskammta með REPEVAX og fyrri örvunarskammta sem innihalda barnaveiki og/eða stífkrampa, á almennt að fylgja ráðleggingum heilbrigðisyfirvalda. Klínískar

upplýsingar frá fullorðnum hafa sýnt að enginn marktækur klínískur munur er á tíðni aukaverkana sem tengjast gjöf REPEVAX allt frá 4. viku, miðað við 5 árum í það minnsta eftir fyrri skammt af bóluefni sem inniheldur stífkrampa og barnaveiki.

### Fyrir bólusetningu

Fyrir bólusetningu þarf að fara yfir sjúkrasögu viðkomandi (einkum fyrri bólusetningar og hugsanlegar aukaverkanir). REPEVAX bólusetningu þarf að íhuga vel hjá þeim sem hafa fengið alvarlegar eða miklar aukaverkanir innan 48 klst. eftir fyrri bólusetningu með bóluefni sem inniheldur svipuð efni.

Eins og á við um öll bóluefni til inndælingar skal viðeigandi aðbúnaður og lyf vera til staðar við bólusetningu til meðhöndlunar á sjaldgæfum bráðaofnæmisviðbrögðum í kjölfar bólusetningar.

Hafi Guillain Barré heilkenni komið fram innan 6 vikna frá fyrri bólusetningu með stífkrampaafetri skal íhuga vandlega mögulegan ávinning og hugsanlega áhættu, áður en ákvörðun um að gefa bóluefni sem inniheldur stífkrampaafetiv, þ.m.t. REPEVAX, er tekin.

Ekki skal gefa REPEVAX einstaklingum sem hafa fengið versnandi eða óstöðuga taugakvilla, flogaveiki sem ekki hefur náðst að meðhöndla eða versnandi heilakvilla þar til meðferðaráætlun er hafin og ástandið er orðið stöðugt.

Fjöldi fyrri skammta og magn andtoxína sem fyrir eru hefur áhrif á tíðni og alvarleiki aukaverkana hjá þeim sem fá stífkrampa afetiv mótetnavaka.

Ónæmisbælandi meðferð eða ónæmisbæling getur veikt ónæmingargetu bóluefnisins. Í þannig tilfellum er mælt með að fresta bólusetningu þar til sjúkdómurinn er genginn yfir eða uns ónæmisbælandi meðferð lýkur. Hins vegar er mælt með bólusetningu fyrir einstaklinga sem þjást af langvarandi ónæmisbælingu, t.d. hjá HIV sjúklingum, þó ónæmissvörunin geti orðið takmörkuð.

### Varúðarreglur við lyfjagjöf

Ekki má gefa lyfið með inndælingu í æð eða húð.

Gæta skal varúðar við inndælingu í vöðva hjá sjúklingum sem fá meðferð með blóðþynningarlyfjum eða sem eru með blóðstorkukvilla vegna hættu á blæðingu. Í þeim tilvikum og samkvæmt ráðleggingum heilbrigðisyfirvalda skal íhuga að gefa REPEVAX með inndælingu djúpt undir húð, þó að hætta sé á auknum staðbundnum viðbrögðum.

Yfirlíð getur átt sér stað í kjölfar, eða jafnvel á undan, gjöf bóluefna til inndælingar, þ.m.t. REPEVAX. Verklagsreglur skulu liggja fyrir til að koma í veg fyrir meiðsli við fall og til að bregðast við yfirlíði.

### Önnur atriði

Eins og við á um öll bóluefni, getur verið að ónæmissvörun komi ekki fram hjá öllum þeim sem eru bólusettir (sjá kafla 5.1).

Þrálátur nabbi getur komið fram á stungustað með öllum aðsoguðum bóluefnum, einkum ef þau eru gefin í efri lög undirhúðarinnar.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

## Hjálparefni með þekkta verkun

REPEVAX inniheldur 1,01 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum 0,5 ml skammti. Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Byggt á niðurstöðum úr klínískri rannsókn sem gerð var á einstaklingum 60 ára og eldri má gefa REPEVAX samtímis skammti af óvirkjuðu influensubóluefni.

REPEVAX má gefa samtímis bóluefni gegn lifrabólgu B.

Byggt á niðurstöðum um samhliða notkun úr klínískum rannsóknum má gefa REPEVAX samhliða bóluefni gegn mannapapillomaveiru og/eða samtengdum meningókokkafjölsykrubóluefnum (sermisgerðir A, C, Y og W) (annaðhvort öll þrjú bóluefni eða tvö og tvö saman) (sjá kafla 4.8) í samræmi við ráðleggingar á hverjum stað.

Gefa skal lyfið í mismunandi útlími. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum við önnur bóluefni, lyf framleidd með líftækni eða önnur lyf. Í samræmi við viðurkenndar leiðbeiningar um bólusetningar má hins vegar gefa REPEVAX með öðrum bóluefnum eða immúnóglóbúlínum, á mismunandi stungustaði, vegna þess að það er dautt bóluefni.

Sjá kafla 4.4 varðandi ónæmisbælandi meðferð.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Nota má REPEVAX á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngum í samræmi við opinberar ráðleggingar (sjá kafla 4.2).

Upplýsingar um öryggi úr 4 slembuðum samanburðarrannsóknum (310 þunganir), einni framskyggnri áhorfsrannsókn (546 þunganir), 5 afturskyggnum áhorfsrannsóknum (124.810 þunganir) og eftirliti án inngripa með konum sem fengu REPEVAX eða Triaxis (Tdap bóluefni sem inniheldur sama magn af mótetnavökum stífkrampa, barnaveiki og kíghósta og REPEVAX) á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu hafa ekki sýnt aukaverkanir á meðgöngu tengdar bóluefni eða á heilbrigði fóstursins/nýburans. Eins og á við um önnur óvirkjuð bóluefni er ekki búist við að bólusetning með REPEVAX á hvaða þriðjungi meðgöngu sem er geti skaðað fósturið.

Dýratilraunir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingar eða þroska eftir fæðingu.

Sjá kafla 5.1 fyrir upplýsingar um ónæmissvörun við bólusetningu á meðgöngu og hversu góða vörn bóluefnið veitir gegn kíghósta hjá ungbörnum.

#### Brjóstgjöf

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif af REPEVAX meðan á brjóstgjöf stendur. Samt sem áður er, þar sem REPEVAX inniheldur afeitur eða dauðan mótetnisvaka, ekki að vænta áhættu fyrir barn á brjósti. Heilbrigðisstarfsmaður á að meta hvort þunguðum konum sé ávinningur eða áhætta af að fá REPEVAX.

#### Frjósemi

REPEVAX hefur ekki verið rannsakað með tilliti til áhrifa á frjósemi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. REPEVAX hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt upplýsinga um öryggi

Í klínískum rannsóknum var REPEVAX gefið 1.384 einstaklingum, þ.á m. 390 börnum á aldrinum 3 til 6 ára og 994 unglíngum og fullorðnum. Algengustu aukaverkanir sem greint var frá eftir bólusetningu voru svæðisbundin viðbrögð á stungustað (sársauki, roði og bólga). Þessi einkenni voru vanalega væg og komu fram innan 48 klukkustunda eftir bólusetningu (aukaverkanir hafa komið fram innan 24 klst. og 7 daga eftir bólusetningu hjá börnum á aldrinum 3 til 6 ára). Þau löguðust öll án eftirkasta.

Tilhneiging var til hærri tíðni staðbundinna eða almennra aukaverkana hjá unglíngum en hjá fullorðnum. Hjá báðum aldurshópum var verkur á stungustað algengasta aukaverkunin. Síðbúnar staðbundnar aukaverkanir (þ.e. staðbundin aukaverkun sem kemur fram eða versnar 3 til 14 dögum eftir bólusetningu) svo sem verkur á stungustað, roði og bólga komu fram hjá færri en 1,2%. Flestar aukaverkanirnar komu fram innan sólarhrings eftir bólusetningu.

Í öryggisgreiningu á samhliða notkun á annaðhvort REPEVAX eða COVAXiS gefið ásamt MenACYW-bóluefni (Menactra eða MenQuadfi) og/eða HPV-bóluefni (Gardasil eða Gardasil 9) tóku þátt 5.122 heilbrigðir karlar og konur á aldrinum 10 til 17 ára úr 6 klínískum rannsóknum.

Heildaröryggisupplýsingar fyrir REPEVAX eða COVAXiS voru svipaðar þegar öll þrjú bóluefnin voru gefin samhliða samanborið við tvö bóluefni gefin saman (COVAXiS og Menactra eða REPEVAX/COVAXiS og Gardasil/Gardasil 9). Öryggi samhliða gjafar REPEVAX og Gardasil/Gardasil 9 var svipað og þegar Gardasil/Gardasil 9 var gefið eitt sér.

Í klínískum rannsóknum komu viðbrögð á stungustað (verkur, roði, bólga og mar) sem og höfuðverkur, lasleiki og vöðvaverkir oftast fram þegar öll þrjú bóluefnin voru gefin saman eða tvö og tvö saman, samanborið við þegar þau voru gefin hver í sínu lagi. Í heildina var mismunurinn sem kom fram á viðbrögðum á stungustað <10% en mismunurinn fyrir höfuðverk, lasleika og vöðvaverki var á bilinu <10% til <28%. Mismunurinn á tíðni hita í öllum klínískum rannsóknum var <2%.

Meirihluti aukaverkana sem voru tilkynntar voru vægar eða í meðallagi miklar.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkunum er raðað samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar	(≥1/10)
Algengar	(≥1/100 til <1/10)
Sjaldgæfar	(≥1/1.000 til <1/100)
Mjög sjaldgæfar	(≥1/10.000 til <1/1.000)
Koma örsjaldan fyrir	(≥1/10.000, ásamt einstökum tilfellum)
Tíðni ekki þekkt	ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum auk aukaverkana sem tilkynntar hafa verið eftir markaðssetningu REPEVAX á heimsvísu. Upplýsingum um aukaverkanir hjá börnum var safnað úr klínískum rannsóknum á börnum á aldrinum 3 til 5 ára og 5 til 6 ára. Hæsta tíðnin úr hvorri rannsókn er sýnd. Vegna þess að aukaverkanir eftir markaðssetningu eru tilkynntar af þýði af óþekktri stærð, er ekki alltaf hægt að leggja áreiðanlegt mat á tíðni þeirra og orsakasamband við notkun bóluefnisins. Þess vegna er tíðni þessara aukaverkana talin vera „Tíðni ekki þekkt“.

**Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Börn á aldrinum 3 til 6 ára	Unglingar og fullorðnir
Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Eitlabólga*	
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmisviðbrögð svo sem ofsakláði, bólga í andliti og mæði*	
Taugakerfi	Mjög algengar		Höfuðverkur
	Algengar	Höfuðverkur	
	Tíðni ekki þekkt	Krampar, yfirlið vegna minnkaðs blóðflæðis til heila, Guillain Barré heilkenni, andlitslömum, mænubólga, taugabólga í handlegg og öxl, skammvinn tilfinningaglöp/minnkað snertiskyn í bólusetnum útlím, sundl*	
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	Ógleði
	Algengar	Uppköst, ógleði	Niðurgangur, uppköst
	Tíðni ekki þekkt	Kviðverkur	
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot	
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar		Liðverkir/liðbólga, vöðvaverkir
	Algengar	Liðverkir/liðbólga	

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Börn á aldrinum 3 til 6 ára	Unglingar og fullorðnir
	Tíðni ekki þekkt	Verkur í bólusetnum útlím*	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta/þróttleysi, hiti†	Þreyta/þróttleysi, hrollur
		Verkur á stungustað, bólga á stungustað, roði á stungustað	
	Algengar	Píringur, bólga í húð á stungustað, mar á stungustað, kláði á stungustað	Hiti†
	Tíðni ekki þekkt	Lasleiki§, fölvi*, mikil bólga í útlím‡, hersli við stungustað*	

\* Aukaverkanir eftir markaðssetningu

† Hiti var mældur  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  hjá börnum og mældur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  hjá unglíngum og fullorðnum

‡ Sjá kafla c)

§ Mjög algengur hjá unglíngum og fullorðnum í rannsóknum með Triaxis (Tdap-þáttur REPEVAX; inniheldur sama magn af mótefnum gegn barnaveiki, stífkrampa og kíghósta)

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Víðtæk bólga í útlímum sem getur náð frá stungusvæði út fyrir önnur eða bæði liðamót og tengist oft roða og stundum hafa komið blöðrur eftir bólusetningu af REPEVAX. Meirihluti þessara aukaverkana koma fram innan 48 klukkustunda eftir bólusetningu og ganga sjálfkrafa til baka eftir um 4 daga án eftirkasta.

Áhættan virðist ráðast af fjölda fyrri skammta af d/DTaP bóluefni, áhættan jókst eftir 4. og 5. skammt.

### Börn

Niðurstöður úr tveim klínískum rannsóknum er varða öryggi REPEVAX hjá 390 börnum á aldrinum 3 til 6 ára sem sýndar eru í töflu 1:

- Í klínískri rannsókn fengu 240 börn frumbólusetningu á aldrinum 3, 5 og 12 mánaða með DTaP bóluefni án viðbótarskammts á öðru aldursári. Þessi börn fengu REPEVAX á aldrinum 5 til 6 ára.
- 150 börn sem fengu frumbólusetningu á aldrinum 2, 3 og 4 mánaða með DTwP bóluefni (engan viðbótarskammt á öðru aldursári) fengu REPEVAX á aldrinum 3 til 5 ára.

Í báðum rannsóknunum var tíðni flestra altækra aukaverkana innan 7 til 10 daga eftir bólusetningu innan við 10%. Aðeins hiti ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) og þreyta voru tilkynnt hjá meira en 10% barna á aldrinum 3 til 6 ára. Auk þess var tilkynnt um skapstygð hjá meira en 10% barna á aldrinum 3 til 5 ára. (sjá töflu 1).

Skammvinn veruleg bólga í upphandlegg sem bólusettt var í kom fram hjá <1% barna á aldrinum 5 til 6 ára.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með ávinningi og áhættu við notkun lyfsins.

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

#### 4.9 Ofskömmun

Á ekki við.

### 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

#### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríu- og veirubóluefni í blöndum. Barnaveiki, kíghósti, mænusótt, stífkrampi.

ATC flokkur: J07CA02

#### Klínískar rannsóknir

Ónæmissvörun hjá börnum á aldrinum 3 til 6 ára, unglingum og fullorðnum einum mánuði eftir bólusetningu með REPEVAX er sýnd í töflu hér að neðan.

**Tafla 2: Ónæmissvörun 4 vikum eftir bólusetningu með REPEVAX**

Mótefni	Mælikvarði	Börn 3-5 ára <sup>1</sup> (n=148)	Börn 5-6 ára <sup>†</sup> (n=240)	Fullorðnir og unglingar <sup>3</sup> (n=994)
Barnaveiki (SN, a.e./ml)	≥0,1	100%	99,4%	92,8%
Stífkrampi (ELISA, a.e./ml eða EU/ml) <sup>4</sup>	≥0,1	100%	99,5%	100%
Kíghósti (ELISA, EU/ml)	≥5 <sup>5</sup>	99,3%	91,2%	99,7%
Kíghóstaafeitur		99,3%	99,1%	99,9 %
Práðlaga rauðkornakekkir		100%	100%	99,6%
Pertaktín		100%	99,5%	99,8%
Festipræðir gerð 2 og 3				
<b>Veiklað mænusóttarbóluefni (IPV) (SN, títri)</b>				
Gerð 1	≥1:8	100%	100%	99,9%
Gerð 2		100%	100%	100%
Gerð 3		100%	100%	100%

ELISA: ensímtengd mótefnagreining; EU: ELISA einingar; IPV: veiklað mænusóttarbóluefni; a.e.: alþjóðlegar einingar; n: fjöldi þátttakenda sem fengu REPEVAX; SN: sermihlutleysing.

<sup>1</sup> Rannsóknir U01-Td5I-303 og U02-Td5I-402 voru gerðar í Bretlandi hjá börnum sem höfðu áður fengið frumbólusetningu með DTwP og OPV við 2, 3 og 4 mánaða aldur. Í rannsókn U01-Td5I-303 voru þátttakendur börn á aldrinum 3,5-5 ára. Í U02-Td5I-402 rannsókninni voru þátttakendur börn á aldrinum 3-3,5 ára.

<sup>2</sup> Sweden 5,5 rannsóknin var gerð á sænskum börnum á aldrinum 5-6 ára sem áður höfðu fengið frumbólusetningu með DTaP og IPV við 3, 5 og 12 mánaða aldur.

<sup>3</sup> Rannsóknir TD9707 og TD9809 voru gerðar í Kanada. Í TD9707 voru þátttakendur unglingar á aldrinum 11-17 ára og fullorðnir á aldrinum 18-64 ára. Í rannsókn TD9809 voru þátttakendur unglingar á aldrinum 11-14 ára.

<sup>4</sup> Einingar fyrir stífkrampa voru mismunandi milli rannsóknarstofa. Niðurstöður voru í a.e./ml í Sweden 5,5 rannsókninni og í EU/ml í öðrum rannsóknum.

<sup>5</sup> Gengið var út frá mótefnamagni >5 EU/ml sem hugsanlegu viðmiðunargildi fyrir vörn gegn kíghósta samkvæmt Storsaeter J. et al, Vaccine 1998; 16:1907-16.

Notkun REPEVAX hjá börnum 3 til 6 ára er byggð á rannsóknum þar sem REPEVAX var gefið sem fjórði skammtur (fyrsti örvunarskammtur) af bóluefni við barnaveiki, stífkrampa, kíghósta og mænusótt. Öflug ónæmisviðbrögð komu fram eftir einn skammt af REPEVAX hjá börnum sem fengu frumbólusetningu sem ungbörn annaðhvort með heilfrumubóluefni gegn kíghósta (DTwP) og OPV (breskar rannsóknir; aldur 3-5 ára) eða frumlausu bóluefni gegn kíghósta (DTaP) og veikluðu mænusóttarbóluefni (IPV) (Sweden rannsóknin; aldur 5-6 ára).

Sýnt var fram á að öryggi og ónæmingargeta REPEVAX hjá fullorðnum og unglíngum er sambærileg við einn viðhaldsskammt af Td aðsoguðu eða aðsoguðu Td mænuóttarveiru bóluefnum sem innihalda sambærilegt magn af stífkrampa- eða barnaveikítóxóíðum og dauðum mænuóttarveirum af gerð 1, 2, og 3. Lægri svörun við barnaveikítóxóíði hjá fullorðnum endurspeglar líklega að í hópnum voru þátttakendur sem höfðu óljósar eða ófullnægjandi upplýsingar um fyrri bólusetningar.

Viðmiðunargildi í blóði fyrir mótefnavernd gegn kíghósta liggur ekki fyrir. Við samanburð á gögnum varðandi kíghóstavörninna úr Sweden I rannsóknum sem framkvæmdar voru á milli 1992 og 1996, þar sem frumónæmiságerð með frumulausu kíghóstabóluefni, DTP fyrir börn frá Sanofi Pasteur, staðfesti 85% vörn gegn kíghósta, talið er að REPEVAX hafi örvað verndandi ónæmissvar hjá börnum, unglíngum og fullorðnum í klínískum rannsóknum.

### Ending mótefna

Lykilrannsóknir sem gerðar voru með Triaxis veita upplýsingar um mótefnaþéttni í sermi við eftirfylgni hjá einstaklingum 3, 5 og 10 árum eftir að þeir höfðu verið bólusettir með stökum örvunarskammti af Triaxis. Tafla 3 inniheldur samantekt á endingu ónæmisvarnar gegn barnaveiki og stífkrampa og sermijákvæðni fyrir kíghósta.

**Tafla 2: Ending ónæmisvarnar/sermijákvæðni (%) hjá börnum, unglíngum og fullorðnum 3, 5 og 10 árum eftir gjöf Triaxis (Tdap-þáttar REPEVAX) (PPI-þýði<sup>1</sup>)**

		Börn (4-6 ára) <sup>2</sup>	Unglingar (11-17 ára) <sup>3</sup>				Fullorðnir (18-64 ára) <sup>3</sup>		
Tími frá COVAXiS skammti		5 ár	3 ár	5 ár	10 ár	3 ár	5 ár	10 ár	
Þátttakendur		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136	
Mótefni		% Ónæmisvörn/sermijákvæðni							
Barnaveiki (SN, a.e./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	
Stífkrampi (ELISA, a.e./ml)	≥0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100	
Kíghósti (ELISA, EU/ml)	Sermis- jákvæðni <sup>4</sup>								
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: ensímtengd mótefnagreining; EU: ELISA einingar, a.e.: alþjóðlegar einingar; N = fjöldi þátttakenda með tiltæk gögn; PPI: ónæmingargeta samkvæmt rannsóknaráætlan; SN: sermihlutleysing

<sup>1</sup>Gjaldgengir þátttakendur með fyrirliggjandi upplýsingar um ónæmingargetu fyrir minnst eitt mótefni á tilgreindum tímamarki.

<sup>2</sup> Rannsókn Td508 var gerð í Kanada hjá börnum á aldrinum 4-6 ára.

<sup>3</sup> Rannsókn Td506 var gerð í Bandaríkjunum hjá unglíngum á aldrinum 11-17 ára og fullorðnum á aldrinum 18-64 ára.

<sup>4</sup> Hlutfall þátttakenda með mótefni ≥5 EU/ml fyrir PT, ≥3 fyrir FHA og PRN, og ≥17 EU/ml fyrir FIM við 3 ára eftirfylgni; ≥4 EU/ml fyrir PT, PRN og FIM og ≥3 EU/ml fyrir FHA við 5 og 10 ára eftirfylgni

Eftirfylgnirannsóknir sem gerðar voru með REPEVAX veita upplýsingar um mótefnaþéttni í sermi hjá einstaklingum 3, 5 og 10 árum eftir að þeir höfðu verið bólusettir með stökum örvunarskammti af REPEVAX. Í töflu 4 er samantekt á endingu ónæmisvarnar gegn barnaveiki og stífkrampa, sermijákvæðni fyrir kíghósta og mótefnavörn (≥1,8 þynning) fyrir hverja mænuóttarveiru (gerð 1, 2 og 3).

**Tafla 4: Ending ónæmisvarnar/sermisjávæðni (%) hjá börnum, unglíngum og fullorðnum 1, 3, 5 og 10 árum eftir skammt af REPEVAX (ITT þýði<sup>1</sup>)**

		Börn (3,5-5 ára) <sup>2</sup>			Unglingar (11-17 ára) <sup>2</sup>				Fullorðnir (18-64 ára) <sup>2</sup>			
Tími frá REPEVAX skammti		1 ár	3 ár	5 ár	1 ár	3 ár	5 ár	10 ár	1 ár	3 ár	5 ár	10 ár
Þátttakendur		N=36 -37	N=36	N=3 8-48	N=64	N=117	N=108	N=97- 107	N=32	N=135- 136	N=127	N=67 -79
Mótefni		% Ónæmisvörn/sermisjávæðni										
Barnaveiki (SN, a.e./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
Stífkrampi (ELISA, a.e./ml)	≥0,1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Kíghósti (ELISA, EU/ml)	Sermis- jávæðni <sup>3,4</sup>											
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
Veiklað mænusóttar- bóluefni (IPV) (SN, títri)	≥1:8											
Gerð 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Gerð 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Gerð 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: ensímtengd mótefnagreining; EU: ELISA einingar; IPV: veiklað mænusóttarbóluefni; ITT: þýðið sem áætlað er að meðhöndla; a.e.: alþjóðlegar einingar; N: fjöldi þátttakenda með tiltæk gögn; NA: engin greining gerð; SN: sermihlutleysing.

<sup>1</sup> ITT þýði: Rannsókn U01-Td5I-303-LT: Gjaldgengir þátttakendur með fyrirliggjandi upplýsingar um ónæmingargetu fyrir minnst eitt mótefni á tilgreindum tímavörðum og 5. árið. Rannsókn TD9707-LT: Gjaldgengir þátttakendur með fyrirliggjandi upplýsingar um ónæmingargetu fyrir minnst eitt mótefni á tilgreindum tímavörðum.

<sup>2</sup> Rannsókn U01-Td5I-303-LT var gerð í Bretlandi hjá börnum á aldrinum 3,5-5 ára; Rannsókn TD9707-LT var gerð í Kanada hjá unglíngum á aldrinum 11-17 ára og fullorðnum á aldrinum 18-64 ára.

<sup>3</sup> Rannsókn U01-Td5I-303-LT: hlutfall þátttakenda með mótefni ≥5 EU/ml fyrir PT, ≥3 fyrir FHA og ≥4 fyrir PRN og fyrir FIM við 1 árs eftirfylgni; ≥4 EU/ml fyrir PT, FIM og PRN, og ≥3 EU/ml fyrir FHA við 3 ára eftirfylgni og 5 ára eftirfylgni.

<sup>4</sup> Rannsókn TD9707-LT: hlutfall þátttakenda með mótefni ≥5 EU/ml fyrir PT, ≥3 EU/ml fyrir FHA og PRN, og ≥17 EU/ml fyrir FIM á öllum tímavörðum nema við 10 ára eftirfylgni; ≥4 EU/ml fyrir PT, FIM og PRN og ≥3 EU/ml fyrir FHA við 10 ára eftirfylgni.

### Ónæmingargeta eftir endurtekna bólusetningu

Ónæmingargeta Triaxis eftir endurtekna bólusetningu 10 árum eftir fyrri skammt af Triaxis eða REPEVAX hefur verið metin. Einum mánuði eftir bólusetningu höfðu ≥98,5% þátttakenda náð verndandi mótefnagildum í sermi (≥0,1 a.e./ml) gegn barnaveiki og stífkrampa og ≥84% náðu svörum við örvaraskammti af kíghóstamótefnavökum. (Örvaransvörum við kíghósta var skilgreind sem þéttni mótefna eftir bólusetningu ≥4 sinnum meiri en LLOQ (lægri magngreiningarmörk) ef gildi fyrir bólusetningu var <LLOQ; ≥4 sinnum gildi fyrir bólusetningu ef það var ≥LLOQ en <4 sinnum LLOQ; eða ≥2 sinnum gildi fyrir bólusetningu ef það var ≥4 sinnum LLOQ).

Samkvæmt eftirfylgni með sermisrannsóknnum og gögnum um endurteknar bólusetningar má nota REPEVAX í stað dT-bóluefnis eða dT-IPV-bóluefnis til að örva ónæmi gegn kíghósta, barnaveiki, stífkrampa og mænusótt.

### Ónæmingargeta hjá sjúklingum sem hafa ekki verið bólusettir

Eftir að einn skammtur af REPEVAX var gefinn 330 fullorðnum  $\geq 40$  ára sem ekki höfðu fengið barnaveiki- eða stífkrapabóluefni síðastliðin 20 ár:

- $\geq 95,8\%$  fullorðinna voru sermijákvæðir ( $\geq 5$  a.e./ml) fyrir mótefnum allra kíghóstabóluefna,
- $82,4\%$  höfðu ónæmisvörn gegn barnaveiki við viðmiðunarmörk  $\geq 0,1$  og  $92,7\%$  við viðmiðunarmörk  $\geq 0,01$  a.e./ml,
- $98,5\%$  höfðu ónæmisvörn gegn stífkrapa við viðmiðunarmörk  $\geq 0,1$  og  $99,7\%$  við viðmiðunarmörk  $\geq 0,01$  a.e./ml,
- og  $\geq 98,8\%$  höfðu ónæmisvörn gegn mænusótt (gerð 1, 2 og 3) við viðmiðunarmörk  $\geq 1:8$  þynningu.

Eftir að tveir viðbótarskammtar af barnaveiki-, stífkrapa- eða mænusóttarbóluefni voru gefnir 316 einstaklingum, einum og sex mánuðum eftir fyrsta skammtinn, reyndist tíðni ónæmisvarna gegn barnaveiki vera  $94,6\%$  ( $\geq 0,1$  a.e./ml) og  $100\%$  ( $\geq 0,01$  a.e./ml), gegn stífkrapa  $100\%$  ( $\geq 0,1$  a.e./ml) og gegn mænusótt (gerð 1, 2 og 3)  $100\%$  ( $\geq 1:8$  þynning) (sjá töflu 4).

**Tafla 5: Sermisfræðileg ónæmisstaða (tíðni ónæmisvarna/ónæmisviðbragða og GMC/GMT) fyrir bólusetningu og eftir hvern skammt af 3 skammta bólusetningaráætlun með REPEVAX (skammtur 1) sem fylgt var eftir með 2 skömmtum af REVAXIS 1 og 6 mánuðum síðar (skammtar 2 og 3) hjá einstaklingum sem bólusettir voru samkvæmt rannsóknaráætlun (FAS)**

Mótefni	Mælikvarði	Fyrir bólusetningu	Eftir 1. skammt REPEVAX	Eftir 2. skammt REVAXIS	Eftir 3. skammt REVAXIS
		N=330	N=330	N=325	N=316
<b>Barnaveiki (SN, a.e./ml)</b>	GMC	0,059	0,813	1,373	1,489
	95%CI	[0,046; 0,077]	[0,624; 1,059]	[1,100; 1,715]	[1,262; 1,757]
	≥0,1	44,5%	82,4%	90,5%	94,6%
	95%CI	[39,1; 50,1]	[77,9; 86,4]	[86,7; 93,4]	[91,5; 96,8]
	≥0,01	72,4%	92,7%	96,0%	100%
	95%CI	[67,3; 77,2]	[89,4; 95,3]	[93,3; 97,9]	[98,8; 100]
<b>Stífkrampi (ELISA, a.e./ml)</b>	GMC	0,48	6,82	7,60	5,46
	95%CI	[0,39;0,60]	[5,92;7,87]	[6,77;8,52]	[5,01;5,96]
	≥0,1	81,2%	98,5%	100%	100%
	95%CI	[76,6; 85,3]	[96,5; 99,5]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
	≥0,01	92,4%	99,7%	100%	100%
	95%CI	[89,0; 95,0]	[98,3; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
<b>Mænuótt (SN, 1/dil)</b>					
<b>Gerð 1</b>	GMC	162,6	2869,0	2320,2	1601,9
	95%CI	[133,6; 198,0]	[2432,9; 3383,4]	[2010,9; 2677,0]	[1425,4; 1800,3]
	≥8	93,3%	99,4%	100%	100%
	95%CI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
<b>Gerð 2</b>	GMC	164,5	3829,7	3256,0	2107,2
	95%CI	[137,6;196,8]	[3258,5;4501,1]	[2818,2;3761,7]	[1855,7;2392,8]
	≥8	95,5%	100%	100%	100%
	95%CI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
<b>Gerð 3</b>	GMC	69,0	5011,4	3615,6	2125,8
	95%CI	[56,9; 83,6]	[4177,4; 6012,0]	[3100,5; 4216,4]	[1875,5; 2409,6]
	≥8	89,1%	98,8%	99,7%	100%
	95%CI	[85,2; 92,2]	[96,9; 99,7]	[98,3; 100]	[98,8; 100]
<b>Kíghósti (ELISA, EU/ml)</b>					
<b>PT</b>	GMC	7,7	41,3		
	95%CI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥5	-	96,3%	-	-
	95%CI		[93,6; 98,1]		
<b>FHA</b>	GMC	28,5	186,7		
	95%CI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥5	-	100%	-	-
	95%CI		[98,9; 100]		
<b>PRN</b>	GMC	7,7	328,6		
	95%CI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥5	-	99,4%	-	-
	95%CI		[97,8; 99,9]		
<b>FIM</b>	GMC	6,1	149,6		
	95%CI	[5,2; 7,1]	[123,6; 181,0]		
	≥5	-	95,8%	-	-
	95%CI		[93,0; 97,7]		

GMC: margfeldismeðaltal mótefnabéttni; GMT: margfeldismeðaltal mótefnatitra; CI: öryggismörk; SN: sermihlutleysing; ELISA: ensímtengd mótefnagreining; Dil: þynning  
FAS: Greining á heildarþýði- innheldur alla einstaklinga sem fengu skammt af rannsóknarbóluefninu og hægt var að meta ónæmissvörin hjá eftir bólusetninguna.

### Ónæmingargeta hjá þunguðum konum

Svörun kíghóstamótefna hjá þunguðum konum er yfirleitt svipuð og svörun hjá konum sem ekki eru þunguðar. Bólusetning á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er besti kosturinn til að mótefni færist frá móður til fósturs í vexti.

### Ónæmingargeta gegn kíghósta hjá ungbörnum (<3 mánaða) mæðra sem fengu bólusetningu á meðgöngu

Gögn úr tveimur birtum slembuðum samanburðarrannsóknum sýna hærri mótefnabéttni gegn kíghósta við fæðingu og við tveggja mánaða aldur (þ.e. áður en frumbólusetningar hefjast) hjá ungbörnum mæðra sem fengu bólusetningu með COVAXIS á meðgöngu samanborið við ungbörn mæðra sem ekki fengu bólusetningu gegn kíghósta á meðgöngu.

Í fyrri rannsókninni fengu 33 þungaðar konur COVAXiS og 15 fengu saltvatn í 30. til 32. viku meðgöngu. Margfeldismeðaltalsþéttni (geometric mean concentrations, GMC) í hverjum EU/ml fyrir mótefnavaka gegn kíghósta var 68,8 fyrir PT, 234,2 fyrir FHA, 226,8 fyrir PRN og 1.867,0 fyrir FIM mótefni hjá börnum bólusettra mæðra við fæðingu og 20,6 fyrir PT, 99,1 fyrir FHA, 75,7 fyrir PRN og 510,4 fyrir FIM við tveggja mánaða aldur. Hjá ungbörnum í samanburðarhópnum var sambærileg margfeldis-meðaltalsþéttni 14,0; 25,1; 14,4 og 48,5 við fæðingu og 5,3; 6,6; 5,2 og 12,0 við 2 mánaða aldur. GMC hlutfallið (COVAXiS/samanburðarhópur) var 4,9; 9,3; 15,8 og 38,5 við fæðingu og 3,9; 15,0; 14,6 og 42,5 við 2 mánaða aldur.

Í seinni rannsókninni fengu 134 þungaðar konur COVAXiS og 138 fengu samanburðarbóluefni gegn stífkrampa og barnaveiki við meðgöngulengd sem var að meðaltali 34,5 vikur. Margfeldismeðaltalsþéttni (EU/ml) fyrir mótefnavaka gegn kíghósta var 54,2 fyrir PT, 184, 2 fyrir FHA, 294,1 fyrir PRN og 939,6 fyrir FIM mótefni hjá ungbörnum bólusettra mæðra við fæðingu og 14,1; 51,0; 76,8 og 220,0 við tveggja mánaða aldur. Hjá ungbörnum í samanburðarhópnum var sambærileg margfeldismeðaltalsþéttni 9,5; 21,4; 11,2 og 31,5 við fæðingu og 3,6; 6,1; 4,4 og 9,0 við tveggja mánaða aldur. GMC hlutfallið (COVAXiS/samanburðarhópur) var 5,7; 8,6; 26,3 og 29,8 við fæðingu og 3,9; 8,4; 17,5 og 24,4 við tveggja mánaða aldur.

Hærrí gildi mótefnabéttni ætti að veita aðfengna vörn gegn kíghósta hjá ungbarninu á fyrstu tveimur til þremur mánuðum ævinnar, eins og sýnt hefur verið fram á með áhorfsrannsóknum á árangri.

#### Ónæmingargeta hjá ungbörnum og smábörnum mæðra sem fengu bólusetningu á meðgöngu

Ónæmingargeta eftir hefðbundnar barnabólusetningar hjá ungbörnum mæðra sem bólusettar voru með REPEVAX eða COVAXiS á meðgöngu hefur verið metin í nokkrum birtum rannsóknum. Upplýsingar um svörun ungbarna við mótefnum gegn kíghósta og mótefnum sem voru ekki gegn kíghósta voru metin fyrir fyrsta ár ævinnar.

Aðfengin mótefni frá móður eftir bólusetningu með REPEVAX eða COVAXiS á meðgöngu geta tengst því að ónæmissvörun við virkri ónæmisáðgerð gegn kíghósta verði minni. Samkvæmt nýjustu faraldsfræðilegum rannsóknum er ekki víst að þessi vöntun á svörun hafi klínísku þýðingu.

Upplýsingar úr nokkrum rannsóknum sýndu ekki fram á klínísk mikilvæga vöntun á svörun við bólusetningu á meðgöngu með REPEVAX eða COVAXiS og á svörun ungbarnanna eða smábarnanna við mótefnum gegn barnaveiki, stífkrampa, *Haemophilus influenzae* gerð b, dauðum mænusóttarveirum eða pneumokokkum.

#### Virgni gegn kíghósta hjá ungbörnum mæðra sem bólusettar voru á meðgöngu

Virgni bóluefnisins á fyrstu 2-3 mánuðum ævinnar hjá ungbörnum mæðra sem fengu bólusetningu gegn kíghósta á síðasta þriðjungi meðgöngu hefur verið metin í þremur áhorfsrannsóknum. Heildarvirknin er > 90%.

**Tafla 6: Virgni bóluefnis gegn kíghósta hjá ungum ungbörnum sem fædd eru af mæðrum sem voru bólusettar á meðgöngu með REPEVAX eða Triaxis í 3 afturskyggnum rannsóknum**

Staðsetning	Bóluefni	Virgni bóluefnis (95% CI)	Aðferð við mat á virkni bóluefnis	Tímabil eftirfylgni með ungbarni
Bretland	REPEVAX	93% (81; 97)	ópöruð tilfella-viðmiðuð	3 mánuðir
Bandaríkin	Triaxis*	91,4% (19,5; 99,1)	aðhvarfslíkan þýðis	2 mánuðir
Bretland	REPEVAX	93% (89; 95)	skimun (tilvika-yfirgrip)	3 mánuðir

\* U.þ.b. 99% kvenna voru bólusettar með COVAXiS

## 5.2 Lyfjahvörf

Ekki er farið fram á mat á lyfjahvörfum með bóluefni.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Fenoxýetanól  
Etanól  
Pólýsorbit 80  
Vatn fyrir stungulyf.  
Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar

### 6.3 Geymsluþol

4 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).  
Má ekki frjósa. Fargið bóluefni sem hefur frosið.  
Geymið ílátid í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Gögn úr geymsluþolsrannsóknum benda til þess að innihaldsefni bóluefnisins séu stöðug við hitastig allt að 25°C í 72 klst. Í lok þessa tímabils á að nota REPEVAX eða farga því. Þessum gögnum er aðeins ætlað að leiðbeina heilbrigðisstarfsfólki ef um er að ræða tímabundnar hitabreytingar.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

0,5 ml af dreifu í áfylltri sprautu (gler) með sprautustimpli (klóróbútýl gúmmílíki), án áfastrar nálar, með loki (gerviefnið ísópren-brómóbútýl gúmmílíki), 1, 10 eða 20 í pakkningu.

0,5 ml af dreifu í áfylltri sprautu (gerð I gler) með sprautustimpli (klóróbútýl gúmmílíki), án áfastrar nálar og með loki (gerviefnið ísópren-brómóbútýl gúmmílíki) og með 1 eða 2 aðskildum nálum, 1 eða 10 í pakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

#### Notkunarleiðbeiningar

Lyf sem unnin eru með líftækni og gefin eru með inndælingu skulu skyggnd með tilliti til agna og lits fyrir gjöf þeirra. Ef vart verður við agnir eða litun skal lyfinu fargað.

Bóluefnið er skýjuð hvít, einsleit dreifa sem getur botnfallið við geymslu. Hristið sprautuna vel til að fá einsleita dreifu fyrir gjöf lyfsins.

Um nálarlausu sprauturnar gildir að ýta á nálinni ákveðið upp á enda áfylltu sprautunnar og snúa henni um 90°.

### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ekki á að setja hettu aftur á nálar.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82, avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/02/020/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. ágúst 2002.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2025.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

26. janúar 2026.