

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PENTAVAC

Lyophilisat und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension

Diphtherie-Tetanus-Pertussis (azellulär)-Poliomyelitis (inaktiviert)-Adsorbat-Impfstoff und *Haemophilus influenzae* Typ b-Konjugat-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) des rekonstituierten Impfstoffs enthält:

Wirkstoffe:

Gereinigtes Diphtherie-Toxoid mind. 20 I.E.¹

Gereinigtes Tetanus-Toxoid mind. 40 I.E.¹

Bordetella pertussis-Antigene:

Gereinigtes Pertussis-Toxoid (PT) 25 Mikrogramm

Gereinigtes filamentöses Hämagglutinin (FHA) 25 Mikrogramm

Inaktivierte Polioviren²:

Typ 1 40 DE³

Typ 2 8 DE³

Typ 3 32 DE³

Haemophilus influenzae Typ b-Polysaccharide (Polyribosylribitolphosphat) 10 Mikrogramm
konjugiert an Tetanus-Toxoid (Hib-(PRP-T))

¹ I.E. = Internationale Einheiten

² gezüchtet in Vero-Zellen

³ DE = D-Antigen-Einheiten gemäß WHO oder entsprechende D-Antigenmenge, bestimmt durch eine geeignete immunchemische Methode

Adsorbens:

Aluminiumhydroxid (angegeben als Aluminium) 0,3 mg

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension

PENTAVAC besteht aus zwei Teilkomponenten: eine Durchstechflasche mit Hib-(PRP-T)-Lyophilisat sowie eine Fertigspritze mit DTPa-IPV-Suspension, die zum Auflösen des Hib-(PRP-T)-Lyophilisats verwendet wird.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PENTAVAC wird zur aktiven Immunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis und gegen invasive Erkrankungen, die durch *Haemophilus influenzae* Typ b verursacht werden (z. B. Meningitis, Sepsis, Arthritis, Epiglottitis) ab einem Alter von 2 Monaten angewendet.

Bitte beachten Sie auch die aktuellen STIKO-Empfehlungen (Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.rki.de).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

3 x 0,5 ml PENTAVAC ab einem Alter von 2 Monaten im Abstand von jeweils 4 bis 8 Wochen

Auffrischimpfung

1 x 0,5 ml PENTAVAC im zweiten Lebensjahr, 6 -12 Monate nach der dritten Impfstoffgabe.

Die Auffrischimpfung kann mit PENTAVAC erfolgen, auch wenn die Grundimmunisierung zuvor mit anderen Einzel- oder Kombinationsimpfstoffen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis oder *Haemophilus influenzae* b-Erkrankungen durchgeführt wurde.

Art der Anwendung

Die Anwendung erfolgt intramuskulär, bei Säuglingen vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (M. vastus lateralis), bei älteren Kindern in den Oberarm (M. deltoideus).

PENTAVAC darf nicht intravasal verabreicht werden. Vor der Injektion ist durch Aspiration zu prüfen, dass die Nadel nicht intravasal liegt.

Nicht intradermal injizieren.

Hinweise zur Rekonstitution des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, insbesondere gegen azelluläre oder Ganzkeim-Pertussis-Impfstoffe, oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwerwiegende Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer früheren Impfung sind bis zur Klärung der Ursache eine Kontraindikation gegen eine nochmalige Impfung mit dem gleichen Impfstoff oder einem Impfstoff, der die gleichen Inhaltsstoffe enthält.

Im Falle einer akuten oder fieberhaften Erkrankung ist die Impfung zu verschieben.

Beginnende Enzephalopathie

Eine Enzephalopathie unbekannter Ursache, die innerhalb von 7 Tagen nach einer früheren Verabreichung eines pertussisantigenhaltigen Impfstoffs (Ganzkeim oder azellulär) auftrat.

Frühere Krampfanfälle, die nicht in Zusammenhang mit einer vorangegangenen Pertussis-Impfung stehen, sind keine Kontraindikation. In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, nach der Impfung vorbeugend antiepileptische und/oder antipyretische Medikamente zu verabreichen.

Ab einem Alter von 5 Jahren sollte PENTAVAC nicht mehr verabreicht werden, da gemäß den Empfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut) ab dem sechsten Lebensjahr nur noch Impfstoffe mit reduziertem Diphtherie-Toxoid-Gehalt verwendet werden sollten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herstellungsbedingt kann PENTAVAC nicht nachweisbare Spuren von Glutaraldehyd, Neomycin, Streptomycin und Polymyxin B enthalten.

Die Immunogenität des Impfstoffs kann bei Kindern, die immunsuppressiv therapiert werden oder an einer Immunschwäche leiden, eingeschränkt sein. Die Impfung sollte zurückgestellt werden, bis die Therapie beendet oder die Krankheit überwunden ist. HIV-infizierte Kinder oder solche, die an einer chronischen Immunschwächekrankheit wie z. B. AIDS leiden, sollten aber geimpft werden, auch wenn die Antikörperbildung eingeschränkt sein könnte.

Wenn nach einer früheren Verabreichung eines tetanustoxoidhaltigen Impfstoffs ein Guillain-Barré-Syndrom oder eine Plexus brachialis-Neuritis aufgetreten sind, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung vor der Verabreichung einer weiteren Dosis erfolgen, z. B., ob dadurch eine Grundimmunisierung abgeschlossen wird. Die Impfung ist im Allgemeinen bei Kindern mit unvollständiger Grundimmunisierung (weniger als 3 Dosen) sinnvoll.

Wie bei allen Impfstoffen sollte bei Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen eine intramuskuläre Injektion nur mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen dadurch Blutungen hervorgerufen werden können.

Vor jeder Impfung mit PENTAVAC muss eine sorgfältige Anamnese erhoben werden. Die zu impfende Person bzw. deren Eltern oder Erziehungsberechtigte sollten zur persönlichen und Familienanamnese sowie zum bisherigen Gesundheitszustand befragt werden. Dazu gehören auch Fragen zu früheren Impfungen, zu danach eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen sowie zum aktuellen Gesundheitszustand. Bei Personen, die nach früheren Impfungen mit ähnlichen Antigenkomponenten innerhalb von 48 Stunden schwere Nebenwirkungen entwickelt haben, darf PENTAVAC nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

PENTAVAC sollte nicht gegeben werden, wenn innerhalb von 48 Stunden nach einer vorangegangenen Impfung mit einem Pertussis-Impfstoff oder einem pertussisantigenhaltigen Kombinationsimpfstoff die folgenden Symptome auftraten:

- Fieber ≥ 40 °C, für das es keine andere Erklärung gibt
- unstillbares, lang anhaltendes Schreien, das über mehr als 3 Stunden andauert
- Krämpfe mit oder ohne Temperaturerhöhung (innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung)
- allergische Reaktionen
- hypoton-hyporesponsive Episoden

Wie bei allen Impfungen sollten auch bei der Anwendung von PENTAVAC geeignete Mittel zur Behandlung einer möglichen anaphylaktischen Reaktion bereitstehen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Immunsuppressiva: Während einer immunsuppressiven Therapie kann der Impferfolg eingeschränkt oder vollständig unterdrückt sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

Andere Impfstoffe: Zeitabstände zu anderen Impfungen sind nicht erforderlich, z. B. kann die Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR-Impfstoff) zeitgleich erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung sind die Injektionen an unterschiedlichen Körperstellen vorzunehmen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten (< 1/10.000) einschließlich Einzelfälle

Daten aus klinischen Studien

In drei Studien mit Kindern, die mit PENTAVAC geimpft wurden, waren Reizbarkeit (15,2 %) und Lokalreaktionen wie Rötungen (11,2 %) und Verhärtungen > 2 cm (15,1 %) die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen.

Diese Symptome treten in der Regel innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung auf, erfordern keine spezifische Therapie und sind im Allgemeinen von leichter und vorübergehender Natur.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität (Reizbarkeit), Schlafstörungen

Gelegentlich: lang anhaltendes, unstillbares Schreien

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schläfrigkeit (Benommenheit)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Rötungen, Verhärtungen; Fieber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$

Gelegentlich: Rötungen und Schwellungen $\geq 5\text{ cm}$; Fieber $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$

Selten: hohes Fieber $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$

In seltenen Fällen wurde nach Gabe von *Haemophilus influenzae* Typ b-Konjugat-Impfstoffen von ödematösen Reaktionen der unteren Gliedmaßen berichtet. Hierbei traten innerhalb der ersten Stunden nach der Impfung Ödeme mit Zyanose oder transientser Purpura auf, die sich schnell, spontan und ohne Folgen zurückbildeten.

Daten aus der Post-Marketing-Beobachtung

Während der breiten Anwendung wurden weitere Nebenwirkungen nach Gabe von PENTAVAC berichtet.

Alle diese Nebenwirkungen wurden nur sehr selten berichtet, doch lassen sich keine exakten Angaben zur Häufigkeit ermitteln.

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktionen, Gesichtsoedem, Quincke-Ödem oder Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Krämpfe mit oder ohne Fieber, isolierte Muskelhypotonien oder hypoton-hyporesponsive Episoden (HHE)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautausschlag, Urtikaria

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schmerzen an der Injektionsstelle

Berichtet wurden großflächige Reaktionen an der Injektionsstelle (> 5 cm) einschließlich starker Schwellungen an der betroffenen Extremität, die sich von der Injektionsstelle über ein oder beide Gelenke ausdehnen. Diese Reaktionen beginnen 24 bis 72 Stunden nach der Impfung und können mit Erythem, Wärme, Druckempfindlichkeit oder Schmerzen an der Injektionsstelle verbunden sein. Sie

klingen innerhalb von 3 bis 5 Tagen von selbst wieder ab.

Das Risiko schien von der Anzahl zuvor erhaltener Dosen pertussisantigenhaltiger (azellulär) Impfstoffe abhängig zu sein, mit einem größeren Risiko nach der vierten und fünften Dosis.

Sonstige mögliche Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die bisher nicht nach Verabreichung von PENTAVAC beobachtet wurden, jedoch nach Gabe anderer Impfstoffe, die eine oder mehrere Antigen-Komponente(n) von PENTAVAC enthalten.

Nach Gabe von Tetanus-Toxoid: Plexus brachialis-Neuritis, Guillain-Barré-Syndrom

Zusätzliche Information bei speziellen Bevölkerungsgruppen

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

4.9 Überdosierung

Keine bekannt

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bakterieller und viraler Impfstoff, kombiniert

ATC-Code: J07CA06

Der Impfstoff enthält gereinigte Kapselpolysaccharide (PRP = Polyribosyl-Ribose-Phosphat) von *Haemophilus influenzae* Typ b. Bei alleiniger Gabe löst PRP eine serologische Antwort aus, ist aber nur schwach immunogen bei Kindern. Durch die kovalente Bindung von PRP an Tetanus-Toxoid wird es zu einem T-Zell-abhängigen Antigen, das eine spezifische IgG-anti-PRP-Immunantwort bei Kindern hervorruft und ein immunologisches Gedächtnis induziert.

Immunogenitätsstudien bei Kindern ab einem Alter von 2 Monaten zeigten, dass nach der Gabe von 3 Dosen PENTAVAC 100 % der geimpften Kinder einen schützenden Antikörpertiter von \geq 0,01 I.E./ml gegen Diphtherie und Tetanus gebildet hatten. Für Pertussis konnte bei mehr als 88 % der Kinder 1 Monat nach der dritten Impfung ein vierfacher Anstieg des Antikörpertiters gegen die Pertussis-Antigene PT und FHA nachgewiesen werden. Da es für Pertussis kein serologisches Korrelat für die Schutzwirkung gibt, wird ein vierfacher Anstieg des Antikörpertiters als Zeichen für eine Serokonversion angesehen. Mindestens 99 % der Kinder hatten nach 3 Impfungen Antikörpertiter gegen Poliomyelitis über dem Schwellenwert von 5 (Kehrwert der Verdünnung). Dieser Schwellenwert wird als schützend gegen Polioviren der Typen 1, 2 und 3 angesehen. Mindestens 92 % der Kinder hatten einen Monat nach der dritten Impfung Antikörpertiter gegen *Haemophilus influenzae* Typ b von \geq 0,15 μ g/ml.

Nach der vierten Impfung im zweiten Lebensjahr konnten hohe Antikörperanstiege gegen alle Impfstoff-Antigene nachgewiesen werden. Mehr als 97 % der Kinder hatten einen Antikörpertiter von mindestens 0,1 I.E./ml gegen Diphtherie. Alle Kinder erreichten einen Antikörpertiter von mindestens 0,1 I.E./ml gegen Tetanus, hatten einen im Durchschnitt 5-fachen Anstieg der Antikörpertiter gegen die Pertussis-Antigene PT und FHA und schützende Titer gegen die drei Poliovirus-Typen. Mehr als 99 % der Kinder entwickelten Antikörpertiter gegen *Haemophilus influenzae* Typ b von mehr als 1 μ g/ml.

Auch wenn die Grundimmunisierung im ersten Lebensjahr mit einem Impfstoff durchgeführt wurde, der Ganzkeim-Pertussis-Antigene enthielt, kann für die vierte Impfung PENTAVAC verwendet werden.

Klinische Prüfungen zeigten, dass der Impfstoff auch in diesem Fall immunogen und gut verträglich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Impfstoffe nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Impfstoffe nicht zutreffend

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phenoxyethanol, Trometamol, Saccharose, Medium 199 (enthält u. a. Aminosäuren, Mineralsalze und Vitamine, gelöst in Wasser für Injektionszwecke), Formaldehyd

Restmengen aus der Herstellung: nicht bestimmbare Spuren von Glutaraldehyd, Neomycin, Streptomycin und Polymyxin B

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Aus produktionstechnischen Gründen wird sowohl auf der Durchstechflasche als auch auf der Fertigspritze ein eigenes Verfalldatum angegeben. Das Verfalldatum von PENTAVAC richtet sich nach dem jeweils kürzeren Verfalldatum. Dieses ist auf der Faltschachtel mit Monat und Jahr aufgedruckt. Nach Ablauf des angegebenen Verfalldatums darf der Impfstoff nicht mehr angewendet werden.

Nach erfolgter Rekonstitution sollte PENTAVAC unmittelbar angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren! Impfstoffe, die versehentlich falsch gelagert oder eingefroren wurden, sind zu verwerfen.

Das Behältnis in der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lyophilisat

Durchstechflasche (Glasart I, Stopfen aus Chlorobutyl-Elastomer, Flip-off-Verschluss aus Aluminium-Polypropylen)

Lösungsmittel

Fertigspritze (Glasart I, Kolbenstopfen aus Chlorobromobutyl-Elastomer, Elastomer-Verschluss)

Eine Impfdosis (0,5 ml) besteht aus 1 Durchstechflasche (Lyophilisat) und 1 Fertigspritze mit oder ohne feststehende Kanüle (Lösungsmittel). Es sind Packungen mit 1x1, 10x1, 25x1 und 50x1 Impfdosis zugelassen.

Packungen mit 1 oder 10 Impfdosen, die das Lösungsmittel in Fertigspritzen ohne feststehende Kanülen enthalten, können je Fertigspritze eine oder zwei separate Kanüle(n) enthalten.

Nicht alle zugelassenen Packungsgrößen und Handelsformen müssen erhältlich sein.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Rekonstitution

Zunächst die in der Fertigspritze enthaltene Impfstoffsuspension aufschütteln. Dann das Lyophilisat mit dem gesamten Inhalt der Fertigspritze rekonstituieren. So lange vorsichtig schütteln, bis sich eine weißlich-trübe Suspension gebildet hat. Das Aussehen kann innerhalb des beschriebenen Spektrums von Charge zu Charge variieren. Größere und nicht durch Aufschütteln homogen suspendierbare Flocken können auf unsachgemäße Lagerung hindeuten (z. B. Einfrieren). In diesem Fall sollte der Impfstoff verworfen werden.

Die Rekonstitution des Lyophilisats (Hib-(PRP-T)-Komponente) darf ausschließlich mit der beigefügten Impfstoffsuspension (DTPa-IPV-Komponente) erfolgen. Ein Mischen mit hierfür nicht vorgesehenen Komponenten, Chargen oder anderen Impfstoffen ist nicht zulässig.

Beseitigung

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4-5
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/765-239

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.01894.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.11.2000/08.06.2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

Chargenbezeichnung

PENTAVAC besteht aus zwei Teilkomponenten: einer Durchstechflasche mit Hib-(PRP-T)-Lyophilisat sowie einer Fertigspritze mit DTPa-IPV-Suspension, die zum Auflösen des Hib-(PRP-T)-Lyophilisats verwendet wird. Aus produktionstechnischen Gründen wird für jede dieser Teilkomponenten eine eigene Chargenbezeichnung auf den jeweiligen Primärbehältnissen angegeben. Das rekonstituierte Produkt PENTAVAC hat wiederum eine dritte Chargenbezeichnung, die auf der Faltschachtel sowie auf den beigelegten Chargenabziehetiketten aufgedruckt ist.

Sonstige Hinweise

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung sowie der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Situationen irrtümlicherweise als Impfhindernisse angesehen werden. Einzelheiten hierzu finden Sie in den jeweils aktuellen STIKO-

Empfehlungen (Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.rki.de).