

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PENTAVAC®
 Pulver 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 Polioviren ² :	
Typ 1	40 DE ³
Typ 2	8 DE ³
Typ 3	32 DE ³

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
---	--------

PENTAVAC kann nicht nachweisbare Spuren von Glutaraldehyd, Neomycin, Streptomycin und Polymyxin B enthalten (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension

PENTAVAC besteht aus zwei Teilkomponenten: einer Durchstechflasche mit Hib-(PRP-T)-Pulver sowie einer Fertigspritze mit DTPa-IPV-Suspension, die zum Auflösen des Hib-(PRP-T)-Pulvers 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Säuglinge und Kinder

Grundimmunisierung

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

Auffrischimpfung

1 × 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.

Entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen sollte ab einem Alter von 6 Jahren ein Impfstoff mit reduziertem Diphtherietoxoid-Gehalt verwendet werden.

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 in Abschnitt 6.1 genannten 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

enthalten. Daher ist bei Impfung von Personen, die überempfindlich auf diese Stoffe reagieren, Vorsicht geboten.

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 $\geq 40^\circ\text{C}$, 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.

In einigen Fällen wurde nach Gabe eines *Haemophilus influenzae* Typ b-haltigen Impfstoffs H1b-Antigen im Urin nachgewiesen. Daher hat der Antigen-Nachweis im Urin bei einer vermuteten Erkrankung mit *Haemophilus influenzae* Typ b innerhalb von zwei Wochen nach der Impfung keinen eindeutigen diagnostischen Wert.

4.6 Fertilität, 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 (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
 Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
 Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In klinischen Studien mit Kindern, die mit PENTAVAC grundimmunisiert wurden, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, ungewöhnliches Schreien, Reizbarkeit und Fieber. Diese Symptome traten in der Regel innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung auf, erforderten keine spezifische Therapie und waren im Allgemeinen vorübergehend und nur leicht ausgeprägt.

Nach der Grundimmunisierung steigt tendenziell die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle mit der Auffrischimpfung an.

In der nachstehenden Auflistung sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien beobachtet wurden, daneben enthält die Liste weitere Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung von PENTAVAC weltweit spontan gemeldet wurden (Post-Marketing-Beobachtung). Da Nebenwirkungen aus der Post-Marketing-Beobachtung aus einer Gesamtgruppe unbekannter Grö-

ße spontan berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang zur Impfung herzustellen. Daher wurde all diesen Nebenwirkungen die Häufigkeitskategorie „Nicht bekannt“ zugeordnet.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, Gesichtssödem, Quincke-Ödem oder Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitlosigkeit (verminderte Nahrungsaufnahme)

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Nervosität (Reizbarkeit), ungewöhnliches Schreien

Häufig: Schlaflosigkeit (Schlafstörungen)

Gelegentlich: lang anhaltendes, unstillbares Schreien

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit (Benommenheit)

Nicht bekannt: Krampfanfälle mit oder ohne Fieber, Muskelhypotonien oder hypoton-hyporesponsive Episoden (HHE)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Erbrechen

Häufig: Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Hautausschlag, Urtikaria

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Rötungen an der Injektionsstelle, Fieber ≥ 38 °C, Schwellungen und Schmerzen an der Injektionsstelle
 Häufig: Verhärtungen an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Fieber ≥ 39 °C, Rötungen und Schwellungen ≥ 5 cm an der Injektionsstelle

Selten: hohes Fieber > 40 °C, ödematöse Reaktionen der unteren Gliedmaßen nach Gabe von *Haemophilus influenzae* Typ b-Konjugat-Impfstoffen. Hierbei treten innerhalb der ersten Stunden nach der Impfung Ödeme begleitet von Zyanose, Rötung, transients Purpura und heftiges Schreien auf. Alle Reaktionen bilden sich spontan und ohne Folgen innerhalb von 24 Stunden zurück.

Nicht bekannt: 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 scheint von der Anzahl zuvor erhaltener Dosen pertussis-antigenhaltiger (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 tetanustoxoidhaltigen Impfstoffen: Plexus brachialis-Neuritis, Guillain-Barré-Syndrom

Zusätzliche Information bei speziellen Bevölkerungsgruppen

Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt ≤ 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 ≥ 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 ≥ 0,15 µg/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 µg/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, Ethanol, Trometamol, Saccharose, Medium 199 (enthält u. a. Aminosäuren, Mineralsalze und Vitamine, gelöst in Wasser für Injektionszwecke), Formaldehyd

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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver

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

Lösungsmittel

Fertigspritze (Glas, Kolbenstopfen aus Chlorobromobutyl- oder Bromobutyl- oder Chlorobutyl-Elastomer, Elastomer-Verschluss)

Eine Impfdosis (0,5 ml) besteht aus 1 Durchstechflasche (Pulver) und 1 Fertigspritze mit oder ohne feststehende Kanüle (Lösungsmittel). Es sind Packungen mit 1 × 1, 10 × 1, 25 × 1 und 50 × 1 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, so dass eine homogene Suspension entsteht. Dann zur Rekonstitution den gesamten Inhalt der Fertigspritze in das Fläschchen mit dem Pulver geben. So lange vorsichtig schütteln, bis sich das Pulver komplett gelöst hat. Der gebrauchsfertige Impfstoff ist eine weißlich-trübe Suspension.

Die Rekonstitution des Pulvers (Hib-(PRP-T)-Komponente) darf ausschließlich mit der beigegeführten 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 entsprechend den lokalen Vorschriften zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD GmbH
 Paul-Ehrlich-Str. 1
 69181 Leimen
 Tel.: 06224 594-0
 Fax: 06224 594-33
 E-Mail: ISI@spmsd.com
 Internet: www.spmsd.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

11a/97

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 23. Dezember 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 14. November 2002

10. STAND DER INFORMATION

September 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

Chargenbezeichnung

PENTAVAC besteht aus zwei Teilkomponenten: einer Durchstechflasche mit Hib-(PRP-T)-Pulver sowie einer Fertigspritze mit DTPa-IPV-Suspension, die zum Auflösen des Hib-(PRP-T)-Pulvers 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 Chargenbezeichnung, 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 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).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin