

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REPEVAX

Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Diphtherie-Tetanus-Pertussis(azellulär, aus
Komponenten)-Poliomyelitis(inaktiviert)-
Impfstoff (adsorbiert, mit reduziertem Anti-
gengehalt)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,5 ml) enthält:

Diphtherie-Toxoid..... mind. 2 I.E.* (2 Lf)
Tetanus-Toxoid..... mind. 20 I.E.* (5 Lf)

Pertussis-Antigene

Pertussis-Toxoid..... 2,5 Mikrogramm
Filamentöses
Hämagglutinin..... 5 Mikrogramm
Pertactin..... 3 Mikrogramm
Fimbrien-
Agglutinogene 2 und 3.... 5 Mikrogramm

Polioviren (inaktiviert)**

Typ 1..... 40 D-Antigen-Einheiten
Typ 2..... 8 D-Antigen-Einheiten
Typ 3..... 32 D-Antigen-Einheiten

Adsorbiert an

Aluminiumphosphat..... 1,5 mg
(0,33 mg Aluminium)

* Internationale Einheiten, untere Vertrauens-
grenze ($p = 0,95$) der nach der Methode
der Ph. Eur. ermittelten Wirksamkeit

** gezüchtet in Vero-Zellen

REPEVAX kann möglicherweise Spuren von
Formaldehyd, Glutaraldehyd, Streptomycin,
Neomycin, Polymyxin B und bovinem Se-
rumalbumin enthalten; diese Substanzen
werden während des Herstellungsprozesses
verwendet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

REPEVAX ist eine gleichförmig weißlich trübe
Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

REPEVAX (Tdap-IPV) wird angewendet:

- zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis bei Personen ab 3 Jahren als Auffrischimpfung nach erfolgter Grundimmunisierung,
- zum passiven Schutz vor Pertussis im frühen Säuglingsalter nach der mütterlichen Immunisierung während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.6 und 5.1).

REPEVAX sollte entsprechend den offiziellen
Impfempfehlungen angewandt werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Alle unter 4.1 genannten Personen/Alters-
gruppen erhalten eine Dosis (0,5 ml).

Jugendliche und Erwachsene mit unbekanntem oder unvollständigem Impfstatus gegen Diphtherie oder Tetanus können mit einer

Dosis REPEVAX als Teil einer Impfserie ge-
impft werden, um einen Impfschutz gegen
Pertussis, Poliomyelitis und in den meisten
Fällen auch gegen Tetanus und Diphtherie
aufzubauen. Eine zusätzliche Dosis eines
diphtherie- und tetanushaltigen Impfstoffs
(Td) kann einen Monat später, gefolgt von
einer dritten Dosis eines diphtherie- oder
Td-haltigen Impfstoffs sechs Monate nach
der ersten Dosis verabreicht werden, um
den Impfschutz gegen diese Krankheiten
zu optimieren (siehe Abschnitt 5.1). Die An-
zahl und der zeitliche Abstand der Verabrei-
chung der Dosen sollten entsprechend den
offiziellen Impfempfehlungen erfolgen.

REPEVAX kann erneut verabreicht werden,
um den Schutz vor Diphtherie, Tetanus und
Pertussis im Abstand von 5 bis 10 Jahren
aufzufrischen (siehe Abschnitt 5.1).

Im Verletzungsfall kann REPEVAX zur Teta-
nusprophylaxe zeitgleich mit Tetanus-Im-
munglobulin oder allein entsprechend den
offiziellen Impfempfehlungen verabreicht
werden.

REPEVAX kann Schwangeren während des
zweiten und dritten Trimenons verabreicht
werden, um Säuglinge passiv vor Pertussis
zu schützen (siehe Abschnitte 4.1, 4.4, 4.6
und 5.1).

Art der Anwendung

Eine Dosis (0,5 ml) REPEVAX wird intra-
muskulär verabreicht, vorzugsweise in den
M. deltoideus.

REPEVAX sollte nicht intraglutal, intrader-
mal oder subkutan verabreicht werden (in
Ausnahmefällen kann der Impfstoff subkutan
verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.4).

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Behandlung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Vorbereitung des Impfstoffs
vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

REPEVAX darf nicht verabreicht werden an

- Personen mit bekannter Überempfindlichkeit
- gegen Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-
oder Poliomyelitis-Impfstoffe;
- gegen einen der sonstigen Bestandteile
des Impfstoffs (siehe Abschnitt 6.1);
- gegen einen der Restbestandteile aus
der Herstellung (Formaldehyd, Gluta-
raldehyd, Streptomycin, Neomycin, Po-
lymyxin B und bovines Serumalbumin),
die in nicht nachweisbaren Spuren ent-
halten sein können.

REPEVAX sollte nicht an Personen verab-
reicht werden, die nach einer vorherigen
Impfung mit einem pertussisantigenhaltigen
Impfstoff innerhalb von 7 Tagen an einer
Enzephalopathie unbekannter Ursache er-
krankten.

Wie bei anderen Impfstoffen auch sollte die
Impfung mit REPEVAX bei Personen mit
akuten, schweren, fieberhaften Erkrankun-
gen verschoben werden. Eine leichte Infek-
tion (z. B. der oberen Atemwege) ist keine
Gegenanzeige.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

REPEVAX sollte nicht zur Grundimmunisie-
rung angewendet werden.

Der Zeitabstand zwischen einer Auffrisch-
impfung mit REPEVAX und vorangegan-
genen Impfungen gegen Diphtherie und/oder
Tetanus sollte grundsätzlich entsprechend
den offiziellen Impfempfehlungen gewählt
werden. In einer klinischen Studie mit Er-
wachsenen konnte gezeigt werden, dass es
keinen klinisch relevanten Unterschied in der
Nebenwirkungsrate gibt, wenn eine Auffrisch-
impfung mit REPEVAX im Abstand von min-
destens 4 Wochen zu einer vorherigen Imp-
fung mit einem diphtherie- und tetanusanti-
genhaltigen Impfstoff erfolgt verglichen mit
einer Impfung im Abstand von mindestens
5 Jahren.

Vor der Impfung

Vor der Impfung sollte die Anamnese der zu
impfenden Person (insbesondere hinsicht-
lich früherer Impfungen und möglicher Ne-
benwirkungen) erhoben werden. Bei Perso-
nen, die nach früheren Impfungen mit ähn-
lichen Antigenkomponenten innerhalb von
48 Stunden schwerwiegende oder schwere
Nebenwirkungen entwickelt haben, darf
REPEVAX nur nach sorgfältiger Nutzen-Ri-
siko-Abwägung angewendet werden.

Wie bei allen Impfungen sollten geeignete
Mittel zur Behandlung und Überwachung
von seltenen anaphylaktischen Reaktionen
nach Gabe des Impfstoffs bereitstehen.

Wenn nach einer früheren Verabreichung
eines tetanustoxoidhaltigen Impfstoffs ein
Guillain-Barré-Syndrom innerhalb von 6 Wo-
chen aufgetreten ist, sollte die Entscheidung,
einen tetanustoxoidhaltigen Impfstoff, ein-
schließlich REPEVAX, zu verabreichen, auf
einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung
basieren.

Personen, die an einer progredienten oder
instabilen neurologischen Erkrankung, un-
kontrollierten epileptischen Anfällen oder
progredienter Enzephalopathie leiden, soll-
ten erst nach Festlegung eines Therapiere-
gimes und Stabilisierung des Zustandes
mit REPEVAX geimpft werden.

Die Häufigkeit und Schwere von Neben-
wirkungen nach Gabe von Tetanustoxoid-
Antigen wird durch die Anzahl früherer
Impfungen und die bereits vorhandene An-
tioxin-Konzentration zum Zeitpunkt der
Impfung beeinflusst.

Die Immunogenität des Impfstoffs kann bei
Patienten, die immunsuppressiv behandelt
werden oder an einer Immunschwäche
leiden, eingeschränkt sein. Wenn möglich
sollte die Impfung zurückgestellt werden,
bis die Therapie beendet oder die Krank-
heit überwunden ist. HIV-Infizierte oder Pa-
tienten, die an einer chronischen Immun-
schwächekrankheit wie z. B. Aids leiden,
sollten jedoch geimpft werden, auch wenn
die Antikörperbildung eingeschränkt sein
könnte.

Hinweise zur Verabreichung

Nicht intravasal oder intradermal verabrei-
chen.

Intramuskuläre Injektionen sollten Personen, die mit Antikoagulanzen behandelt werden oder an Blutgerinnungsstörungen leiden, nur mit Vorsicht verabreicht werden, da es zu Blutungen kommen kann. Unter Berücksichtigung der offiziellen Impfpfehlungen kann diesen Personen der Impfstoff auch tief subkutan gegeben werden, auch wenn dies zu verstärkten Lokalreaktionen führen kann.

Synkope (Ohnmacht) kann nach oder auch vor der Verabreichung von injizierbaren Impfstoffen, einschließlich REPEVAX, auftreten. Im Vorfeld sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um Sturzverletzungen zu verhindern und Synkopen zu behandeln.

Sonstige Hinweise

Wie bei anderen Impfstoffen auch sind nach Impfung mit REPEVAX möglicherweise nicht alle geimpften Personen vollständig geschützt (siehe Abschnitt 5.1).

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass mütterliche Antikörper die Stärke der Immunantwort auf einige Impfstoffe bei Säuglingen reduzieren können, deren Mütter mit REPEVAX während der Schwangerschaft geimpft wurden. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Bei allen Adsorbat-Impfstoffen kann sich ein bleibendes Knötchen an der Injektionsstelle entwickeln, vor allem wenn der Impfstoff in die oberen Schichten des subkutanen Gewebes verabreicht wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

REPEVAX kann zeitgleich mit einer Dosis eines inaktivierten Influenza-Impfstoffs verabreicht werden. Diese Angabe beruht auf den Ergebnissen einer klinischen Studie, die mit Personen im Alter von 60 Jahren und älter durchgeführt wurde.

REPEVAX kann zeitgleich mit einer Dosis Hepatitis-B-Impfstoff verabreicht werden.

REPEVAX kann zeitgleich mit einem HPV-(Humane-Papillomviren-)Impfstoff verabreicht werden, ohne dass die Antikörperantwort auf eine der Komponenten des jeweiligen Impfstoffs signifikant beeinträchtigt wird. Allerdings wurden in der Gruppe, in der die Impfstoffe zeitgleich verabreicht wurden, tendenziell niedrigere geometrische Mittelwerte (GMTs) der anti-HPV-Titer beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Diese Angaben basieren auf Ergebnissen einer klinischen Studie, in der REPEVAX zeitgleich mit der 1. Dosis Gardasil verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Die Injektionen müssen kontralateral erfolgen. Mögliche Wechselwirkungen bei zeitgleicher Verabreichung mit anderen Impfstoffen, biologischen Produkten oder anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Da REPEVAX ein inaktivierter Impfstoff ist, darf er in Übereinstimmung mit allgemein anerkannten Impfpfehlungen zeitgleich mit anderen Impfstoffen oder Immunglobulinen an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

Zur Anwendung während einer immunsuppressiven Therapie siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher wurden nach Gabe von Tetanus- und/oder Diphtherie-Impfstoffen bzw. inaktivierten Poliomyelitis-Impfstoffen während der Schwangerschaft keine teratogenen Effekte beobachtet.

Sicherheitsdaten aus 4 randomisierten, kontrollierten Studien (310 Schwangerschafts-Outcomes), 2 prospektiven Beobachtungsstudien (2.670 Schwangerschafts-Outcomes), 4 retrospektiven Beobachtungsstudien (81.701 Schwangerschafts-Outcomes) und aus passiver Beobachtung von Frauen, denen REPEVAX oder COVAXIS (Tdap-Komponente von REPEVAX; enthält die gleichen Mengen an Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Antigenen) während des zweiten oder dritten Trimenons verabreicht wurden, zeigten keine impfbezogene negative Auswirkung auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen. Wie auch bei anderen inaktivierten Impfstoffen wird nicht erwartet, dass eine Impfung mit REPEVAX während jeglicher Trimenons dem Fötus schadet. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung sollte erfolgen, wenn REPEVAX während der Schwangerschaft verabreicht werden soll.

Tierversuche weisen auf keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft, auf die embryofötale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung hin.

Begrenzte klinische Daten haben eine Beeinträchtigung der Immunantwort auf andere Antigene (z.B. Diphtherie, Tetanus, Polio, Pneumokokken, Meningokokken) bei Säuglingen gezeigt, deren Mütter mit REPEVAX während der Schwangerschaft geimpft wurden. Allerdings blieb die Antikörperkonzentration in den meisten Fällen oberhalb der Schwellenwerte, die als schützend gelten. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Stillzeit

Die Auswirkungen einer Verabreichung von REPEVAX während der Stillzeit wurden nicht untersucht. Da REPEVAX nur Toxoide und inaktivierte Antigene enthält, ist jedoch kein Risiko für den gestillten Säugling zu erwarten. Der Arzt sollte die Vorteile einer Impfung mit REPEVAX während der Stillzeit gegen das Risiko abwägen.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit REPEVAX durchgeführt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. REPEVAX hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In klinischen Studien wurde REPEVAX insgesamt 1.384 Personen verabreicht, darunter 390 Kinder im Alter von 3 bis einschließlich 6 Jahren und 994 Jugendliche und Erwachsene. Die am häufigsten nach Impfung beobachteten Reaktionen waren Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Rötung, Schwellung). Diese Symptome waren üblicherweise mild und traten innerhalb von 48 Stunden nach Impfung auf. (Die Nebenwirkungen wurden innerhalb von 24 Stunden bis 7 Tage nach der Impfung bei Kindern von 3 bis einschließlich 6 Jahren beobachtet.) Alle Nebenwirkungen bildeten sich spontan und folgenlos zurück.

Tendenziell wurden bei Kindern ab 11 Jahren und Jugendlichen höhere Raten lokaler und systemischer Reaktionen im Vergleich zu Erwachsenen beobachtet. In beiden Altersgruppen war Schmerz an der Injektionsstelle die häufigste Nebenwirkung.

Verzögerte lokale Nebenwirkungen (d.h. Nebenwirkungen, die erst 3 bis 14 Tage nach der Impfung auftraten oder sich verstärkten) wie beispielsweise Schmerz an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung wurden in weniger als 1,2% der Fälle beobachtet. Die meisten der gemeldeten Nebenwirkungen traten innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung auf.

Eine klinische Studie mit 843 gesunden männlichen und weiblichen Jugendlichen von 11 bis 17 Jahren zeigte, dass bei zeitgleicher Gabe von Gardasil und REPEVAX öfter von Schwellungen an der Injektionsstelle und Kopfschmerz berichtet wurde. Die beobachteten Unterschiede betragen weniger als 10 %-Punkte, und bei der Mehrzahl der Probanden wurde die Ausprägung der Nebenwirkungen als mild bis moderat eingestuft.

Tabellarische Zusammenfassung der 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), einschließlich Einzelfälle
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

In Tabelle 1 auf Seite 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien beobachtet wurden, daneben enthält Tabelle 1 weitere Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung von REPEVAX weltweit spontan gemeldet wurden (Post-Marketing-Beobachtung). Die bei Kindern beobachteten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Kindern im Alter von 3 bis 5 und 5 bis 6 Jahren erfasst. Angegeben ist die jeweils größere Häufigkeit aus den beiden Studien. Da Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Beobachtungen aus einer Gesamtgruppe unbekannter Größe spontan berichtet wurden, ist es nicht im-

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und der Post-Marketing-Beobachtung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Kinder von 3 bis einschließlich 6 Jahren	Jugendliche und Erwachsene
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Lymphadenopathie*	
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen, wie z. B. Urtikaria, Gesichtsoedem und Atemnot*	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig		Kopfschmerz
	Häufig	Kopfschmerz	
	Nicht bekannt	Krampfanfall, vasovagale Synkope, Guillain-Barré-Syndrom, Fazialisparese, Myelitis, Plexus-brachialis-Neuritis, vorübergehende Parästhesie/Hypästhesie der Extremität, in die geimpft wurde, Schwindel*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall	Übelkeit
	Häufig	Übelkeit, Erbrechen	
	Nicht bekannt	Bauchschmerz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig		Arthralgie/Gelenkschwellung, Myalgie
	Häufig	Arthralgie/Gelenkschwellung	
	Nicht bekannt	Schmerz in der Extremität, in die geimpft wurde*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Fieber†	Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Schüttelfrost
		Schmerz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle	
	Häufig	Reizbarkeit, Dermatitis an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle	Fieber†
	Nicht bekannt	Krankheitsgefühl [§] , Blässe*, starke Schwellung der Extremität [‡] , Verhärtung an der Injektionsstelle*	

* Nebenwirkung aus der Post-Marketing-Beobachtung

† Fieber wurde in der Gruppe von Kindern als Temperatur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ und in der Gruppe von Jugendlichen und Erwachsenen als Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ definiert

‡ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

§ wurde mit einer Häufigkeit von „sehr häufig“ bei Jugendlichen und Erwachsenen in Studien mit COVAXIS (Tdap-Komponente von REPEVAX, die die gleichen Mengen Diphtherie-, Tetanus- und Pertussisantigene enthält) beobachtet

mer möglich, die Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang zur Impfung herzustellen. Daher wurde all diesen Nebenwirkungen die Häufigkeitskategorie „Nicht bekannt“ zugeordnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine starke Schwellung der Extremität, die sich von der Injektionsstelle aus über ein oder zwei Gelenke hinaus ausdehnt und mit Rötung und manchmal auch Blasenbildung einhergehen kann, wurde nach Verabreichung von REPEVAX berichtet. Die Mehrzahl dieser Reaktionen trat innerhalb von 48 Stunden auf und bildete sich spontan in durchschnittlich vier Tagen folgenlos zurück.

Das Risiko scheint von der Anzahl zuvor erhaltener Impfdosen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (d/DTaP) abhängig zu sein, mit einem größeren Risiko nach der 4. und 5. Dosis.

Kinder und Jugendliche

Das in Tabelle 1 dargestellte Verträglichkeitsprofil von REPEVAX bei 390 Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren wurde in 2 klinischen Studien ermittelt:

- In einer klinischen Studie erhielten 240 Kinder im Alter von 3, 5 und 12 Monaten eine Grundimmunisierung mit einem DTaP-Impfstoff ohne zusätzliche Dosis im 2. Lebensjahr. Diese Kinder er-

hielten REPEVAX im Alter von 5 bis 6 Jahren.

- 150 Kinder, die im Alter von 2, 3 und 4 Monaten mit einem Diphtherie-, Tetanus- und Ganzkeimpertussis-Impfstoff (DTwP) grundimmunisiert worden waren und keine weitere Dosis im 2. Lebensjahr erhalten hatten, erhielten vom 3. bis 5. Lebensjahr eine Dosis REPEVAX.

In beiden Studien war die Rate der meisten systemischen Nebenwirkungen innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach der Impfung niedriger als 10%. Nur Fieber ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) und Müdigkeit wurden bei mehr als 10% der Probanden im Alter von 3 bis 6 Jahren berichtet. Außerdem wurde bei mehr als 10% der Probanden zwischen 3 und 5 Jahren über Reizbarkeit berichtet (siehe Tabelle 1).

Eine vorübergehende starke Schwellung des Oberarms, in den der Impfstoff injiziert wurde, wurde in weniger als 1% der Kinder im Alter von 5 bis 6 Jahren beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis,

ATC-Code: J07CA02.

Klinische Studien

Die Immunantwort von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (von 3 bis 6 Jahren) einen Monat nach Verabreichung von REPEVAX kann der Tabelle 2 auf Seite 4 entnommen werden. Die Anwendung von REPEVAX bei Kindern von 3 bis 5 Jahren basiert auf Studien, in denen REPEVAX als 4. Dosis (1. Auffrischimpfung) gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis verabreicht wurde.

Tabelle 2: Immunantwort 4 Wochen nach der Impfung

Antigen	Kriterium	Personen ab 11 Jahren (n = 994)	Kinder von 5 bis 6 Jahren ¹ (n = 240)	Kinder von 3 bis 5 Jahren ² (n = 148)
Diphtherie	≥ 0,1 I.E./ml	92,8 %	99,4 %	100 %
Tetanus	≥ 0,1 I.E./ml ³	100 %	99,5 %	100 %
Pertussis				
Pertussis-Toxoid	≥ 5 EU ⁴ /ml	99,7 %	91,2 %	99,3 %
Filamentöses Hämagglutinin	≥ 5 EU ⁴ /ml	99,9 %	99,1 %	99,3 %
Pertactin	≥ 5 EU ⁴ /ml	99,6 %	100 %	100 %
Fimbrien-Agglutinogene 2 und 3	≥ 5 EU ⁴ /ml	99,8 %	99,5 %	100 %
Polio 1	≥ 1 : 8-Verdünnung	99,9 %	100 %	100 %
Polio 2	≥ 1 : 8-Verdünnung	100 %	100 %	100 %
Polio 3	≥ 1 : 8-Verdünnung	100 %	100 %	100 %

¹ Nach Grundimmunisierung im Alter von 3 und 5 Lebensmonaten sowie einer Auffrischimpfung im Alter von 12 Lebensmonaten mit einem Diphtherie-, Tetanus-, azellulärem Pertussis-Impfstoff (DTaP)

² Nach Grundimmunisierung im Alter von 2, 3 und 4 Lebensmonaten mit einem Diphtherie-, Tetanus-, Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff (DTwP)

³ Bestimmt mit ELISA

⁴ EU = ELISA-Units (Einheiten): Antikörperkonzentrationen von > 5 EU/ml werden von Storsaeter J. et al. als mögliche Ersatzmarker für Schutz gegen Pertussis postuliert (Storsaeter J. et al., Vaccine 1998; 16:1907–1916)

Die in diesen Studien für REPEVAX bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 11 Jahren nachgewiesene Verträglichkeit und Immunogenität sind vergleichbar mit denen nach einer Auffrischimpfung mit einer Dosis eines zugelassenen Td- oder Td-IPV-Adsorbat-Impfstoffs mit einem ähnlichen Gehalt an Tetanus- und Diphtherie-Toxoiden bzw. inaktivierten Polioviren der Typen 1, 2 und 3.

Die schwächere Immunantwort auf Diphtherie-Toxoid ist vermutlich auf den Studieneinschluss von Teilnehmern mit ungeklärter oder unvollständiger Immunisierung zurückzuführen.

Serologische Korrelate für einen ausreichenden Schutz gegen Pertussis wurden bisher nicht ermittelt. In den Schweden-I-Effektivitätsstudien, die zwischen 1992 und 1996 durchgeführt wurden, erbrachte die Grundimmunisierung mit DTaP-Impfstoffen von Sanofi Pasteur für das Säuglingsalter eine Schutzwirkung von 85 % gegen Pertussis. Im Vergleich zu diesen Daten ist für REPEVAX eine schützende Immunantwort anzunehmen.

In einer weiteren Studie im Vereinigten Königreich wurden nach Verabreichung einer Dosis REPEVAX bei Kindern zwischen 3,5 und 4 Jahren, die zuvor entweder mit einem azellulären Pertussis-Kombinations-

impfstoff (DTaP-IPV-Hib) oder mit einem Ganzkeim-Pertussis-Kombinationsimpfstoff (DTwP/Hib) und OPV grundimmunisiert worden waren, hohe Immunantworten festgestellt.

Antikörperpersistenz

Zulassungsrelevante Studien, die mit COVAXIS durchgeführt wurden, erbrachten bei Personen, die zuvor eine einzige Dosis COVAXIS als Auffrischimpfung erhalten hatten, serologische Langzeitdaten nach 3, 5 und 10 Jahren. Die Persistenz der Seroprotektion gegen Diphtherie und Tetanus und die Seropositivität gegen Pertussis ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

In Serologie-Folgestudien, die mit REPEVAX durchgeführt wurden, hatten nach 5 Jahren 95–100 % der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen seroprotektive Titer (≥ 1 : 8-Verdünnung) gegen alle Poliovirus-Typen (1, 2 und 3) und nach 10 Jahren 100 % der Jugendlichen.

Immunogenität nach mehrmaliger Impfung

Es wurde die Immunogenität von COVAXIS nach erneuter Impfung 10 Jahre nach der vorangegangenen Dosis von COVAXIS oder REPEVAX untersucht. Einen Monat nach der Impfung hatten ≥ 98,5 % der Studienteilnehmer seroprotektive Antikörperkonzentrationen (≥ 0,1 I.E./ml) gegen Diphtherie und Tetanus und ≥ 84 % erzielten eine Auffrischantwort gegen die Pertussis-Antigene. (Eine Pertussis-Auffrischantwort wurde definiert als Antikörperkonzentration nach der Impfung von

- ≥ 4 × LLOQ (= untere Bestimmungsgrenze), wenn die Konzentration vor der Impfung < LLOQ war,
- ≥ 4 × Konzentration vor der Impfung, wenn die Konzentration vor der Impfung ≥ LLOQ, aber < 4 × LLOQ war,
- ≥ 2 × Konzentration vor der Impfung, wenn die Konzentration vor der Impfung ≥ 4 × LLOQ war.)

Basierend auf den Serologie-Langzeitdaten und den Daten zur mehrmaligen Impfung kann REPEVAX anstelle eines dT-Impfstoffs

Tabelle 3: Persistenz der Seroprotektions-/Seropositivitätsraten bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach 3, 5 und 10 Jahren, die zuvor eine Dosis COVAXIS (Tdap-Komponente von REPEVAX) erhalten hatten (PPI-Gruppe¹)

Zeitpunkt		Kinder (4–6 Jahre) ²		Jugendliche (11–17 Jahre) ²		Erwachsene (18–64 Jahre) ²									
		5 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre							
Antikörper		N = 128–150		N = 300		N = 204–206		N = 28–39		N = 292		N = 237–238		N = 120–136	
Diphtherie (SN, I.E./ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6							
	≥ 0,01	100,0	100,0	100,0	100,0	95,2	93,7	99,3							
Tetanus (ELISA, I.E./ml)	≥ 0,1	97,3	100,0	100,0	100,0	99,0	97,1	100,0							
Pertussis (ELISA, I.E./ml)															
PT	Seropositivität ³	63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8							
FHA		97,3	100,0	99,5	100,0	99,3	100,0	100,0							
PRN		95,3	99,7	98,5	100,0	98,6	97,1	99,3							
FIM		98,7	98,3	99,5	100,0	93,5	99,6	98,5							

N = Anzahl Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten; SN: Seroneutralisation; ELISA: enzymgekoppelter Immunoassay

¹ In Frage kommende Studienteilnehmer, für die Immunogenitätsdaten für mindestens ein Antigen zum spezifizierten Zeitpunkt verfügbar waren.

² Alter, in dem die Studienteilnehmer eine Dosis COVAXIS erhalten haben.

³ Anteil der Studienteilnehmer mit Antikörperkonzentrationen ≥ 4 E.E./ml für PT, FHA und PRN und ≥ 17 E.E./ml für FIM nach 3 Jahren bzw. mit Antikörperkonzentrationen ≥ 4 E.E./ml für PT, FIM und PRN und ≥ 3 E.E./ml für FHA nach 5 und 10 Jahren.



Tabelle 4: Serologischer Immunstatus (Seroprotektions-/Seroresponserate und GMC/GMT) vor Impfung und nach jeder Dosis eines 3-Dosen-Impfschemas mit REPEVAX (Dosis 1), gefolgt von 2 Dosen REVAXIS 1 und 6 Monate später (Dosis 2 und 3) bei Personen, die entsprechend Studienprotokoll geimpft wurden (FAS)

Antigen	Kriterien	Vor der Impfung	Nach Dosis 1 REPEVAX	Nach Dosis 2 REVAXIS	Nach Dosis 3 REVAXIS
		N = 330	N = 330	N = 325	N = 316
Diphtherie (SN, I.E./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, I.E./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]
Poliomyelitis (SN, 1/Verd.)					
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]	[1.425,4; 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, I.E./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 2 und 3	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: Geometrischer Mittelwert der Antikörperkonzentrationen; GMT: Geometrischer Mittelwert der Antikörpertiter; KI: Konfidenzintervall; SN: Seroneutralisation; ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; Verd.: Verdünnung

FAS: Full Analysis Set – umfasst alle Personen, die gemäß Studie geimpft wurden und von denen nach der Impfung Daten zur Immunantwort erhoben werden konnten

Tabelle 5: Wirksamkeit des Impfstoffs (vaccine effectiveness, VE) gegen Pertussis bei Säuglingen, deren Mütter mit REPEVAX oder COVAXIS während der Schwangerschaft geimpft wurden. Drei retrospektive Studien.

Ort	Impfstoff	VE (95 %-KI)	VE-Schätzungsmethode	Säugling-Nachverfolgungszeitraum
UK	REPEVAX	93 % (81; 97)	ungepaarte Fallkontrolle	3 Monate
US	COVAXIS*	91,4 % (19,5; 99,1)	Kohorten-Regressionsmodell	2 Monate
UK	REPEVAX	93 % (89; 95)	Screening (Fallberichte)	3 Monate

* Über 80 % Tdap wurde in der Studie verwendet

oder eines dT-IPV-Impfstoffs verwendet werden, um zusätzlich zu dem Schutz vor Diphtherie, Tetanus und Polio auch den Schutz vor Pertussis aufzufrischen.

Immunogenität bei nicht vorimmunisierten Studienteilnehmern

Nach der Verabreichung einer Dosis REPEVAX an 330 Erwachsene ≥ 40 Jahre, die in den vergangenen 20 Jahren nicht mit einem diphtherie- und tetanushaltigen Impfstoff geimpft worden waren,

- waren ≥ 95,8 % der Erwachsenen seropositiv (≥ 5 I.E./ml) für Antikörper gegen alle im Impfstoff enthaltenen Pertussis-Antigene;
- hatten 82,4 % bzw. 92,7 % eine schützende Anti-Diphtherie-Antikörperkonzentration über dem Schwellenwert von ≥ 0,1 bzw. ≥ 0,01 I.E./ml;
- hatten 98,5 % bzw. 99,7 % eine schützende Anti-Tetanus-Antikörperkonzentration über dem Schwellenwert von ≥ 0,1 bzw. ≥ 0,01 I.E./ml;
- hatten ≥ 98,8 % eine schützende anti-Polio-Antikörperkonzentration (Typ 1, 2 und 3) über dem Schwellenwert der Verdünnung von ≥ 1 : 8.

Nach Verabreichung von zwei weiteren Dosen eines diphtherie-, tetanus- und poliohaltigen Impfstoffs einen und sechs Monate nach der ersten Dosis an 316 Probanden wiesen 94,6 % bzw. 100 % der Probanden schützende Antikörperkonzentrationen gegen Diphtherie (≥ 0,1 bzw. ≥ 0,01 I.E./ml) auf. 100 % der Probanden zeigten eine Seroprotektion gegen Tetanus (≥ 0,1 I.E./ml) sowie gegen Polio Typ 1, 2 und 3 (≥ 1 : 8 Verdünnung) (siehe Tabelle 4).

Passiver Schutz von Neugeborenen und Säuglingen vor Pertussis

Basierend auf Erkenntnissen aus mehreren Studien zur Verabreichung von REPEVAX und COVAXIS an Schwangere, hauptsächlich während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft:

- sind Pertussis-Antikörperreaktionen bei Schwangeren im Allgemeinen ähnlich denen von nicht schwangeren Frauen,
- persistieren mütterliche Antikörper, die gegen Pertussis-Antigene gerichtet sind, 2 bis 4 Monate nach der Geburt und können mit der Verringerung (*Blunting*) der kindlichen Immunantwort bei aktiver Immunisierung gegen Pertussis zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4),
- wird die Wirksamkeit der mütterlichen Immunisierung gegen Pertussis in den ersten drei Lebensmonaten auf > 90 % geschätzt.

Siehe Tabelle 5

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung von pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Phenoxyethanol
 Polysorbat 80
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Verfalldatum des Impfstoffs ist auf dem Behältnis und auf der Faltschachtel mit Monat und Jahr aufgedruckt. Nach Ablauf des angegebenen Monats darf der Impfstoff nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren! Versehentlich eingefrorener Impfstoff muss vernichtet werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobromobutyl- oder Bromobutyl- oder Chlorobutyl-Elastomer) ohne feststehende Kanüle sowie einer Verschlusskappe (Chlorobromobutyl-Elastomer oder synthetisches Isopren-Bromobutyl-Elastomer) – Packungsgrößen 1, 10 oder 20

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobromobutyl- oder Bromobutyl- oder Chlorobutyl-Elastomer) ohne feststehende Kanüle sowie einer Verschlusskappe (Chlorobromobutyl-Elastomer oder synthetisches Isopren-Bromobutyl-Elastomer) und einer oder zwei beigepackten Kanülen – Packungsgrößen 1 oder 10

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobromobutyl- oder Bromobutyl- oder Chlorobutyl-Elastomer), feststehender Kanüle sowie einem Nadelschutz (glasähnlicher, steifer Polypropylen-schutz und Polyisopren) – Packungsgrößen 1, 10 oder 20

Die Stopfen, Kolbenstopfen und Verschlüsse aller Darreichungsformen von REPEVAX sind latexfrei.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Parenteral anzuwendende Präparate sollten vor Verabreichung visuell auf Fremdpartikel und/oder Verfärbungen untersucht werden. Gegebenenfalls muss der Impfstoff vernichtet werden.

Der Impfstoff ist eine gleichförmig weißlich trübe Suspension, die während der Lagerung sedimentieren kann. Die Fertigspritze vor Gebrauch gut schütteln, um vor der

Verabreichung des Impfstoffs eine homogene Suspension zu erhalten.

Bei Fertigspritzen ohne Kanülen wird eine Kanüle mit einer Vierteldrehung fest auf die Fertigspritze aufgesetzt.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen. Kanülen sollten nicht wieder mit der Schutzkappe versehen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur Europe
 14 Espace Henry Vallée
 69007 Lyon
 Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.02354.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

02. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargenbezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Namen, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010

Telefax: 0800 54 54 011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt