

**Fachinformation**

**REPEVAX®**

**Stand:**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REPEVAX

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

## 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 Typen 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 Vertrauensgrenze ( $p = 0,95$ ) der nach der Methode der Ph. Eur. ermittelten Wirksamkeit

\*\* gezüchtet in Vero-Zellen

REPEVAX kann Spuren von Formaldehyd, Glutaraldehyd, Streptomycin, Neomycin, Polymyxin B und Rinderserumalbumin enthalten, die während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze

REPEVAX ist eine gleichförmig weißlich-trübe Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

REPEVAX 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 Impfeempfehlungen angewandt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Bei allen genannten Personen/Altersgruppen ist eine Dosis (0,5 ml) empfohlen..

Bei Jugendlichen und Erwachsenen mit unbekannter oder unvollständiger Impfanamnese gegen Diphtherie oder Tetanus kann eine Dosis REPEVAX als Teil einer Impfreihe zum Schutz gegen Pertussis und Poliomyelitis und in den meisten Fällen auch gegen Tetanus und Diphtherie verabreicht werden. Eine weitere Dosis eines diphtherie- und tetanusantigenhaltigen (dT) Impfstoffs kann einen Monat später, gefolgt von einer dritten Dosis eines diphtherie- oder dT-antigenhaltigen Impfstoffs 6 Monate nach der ersten Dosis, verabreicht werden, um den Krankheitsschutz zu optimieren (siehe Abschnitt 5.1). Die Anzahl und Terminierung der Dosen ist den örtlichen Empfehlungen entsprechend festzulegen.

REPAVAX kann für Wiederholungsimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis als Immun-Booster in Abständen von 5 und 10 Jahren (siehe Abschnitt 5.1) verwendet werden.

REPEVAX kann zur Behandlung von tetanusgefährdeten Verletzungen mit oder ohne zeitgleicher Verabreichung von Tetanus-Immunglobulin entsprechend den offiziellen Empfehlungen verwendet 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 ist intramuskulär zu verabreichen, vorzugsweise in den M. deltoideus.

REPEVAX sollte nicht intraglutäal, intradermal oder subkutan verabreicht werden (in Ausnahmefällen kann der Impfstoff subkutan verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.4).

*Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels*

Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels 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, Glutaraldehyd, Streptomycin, Neomycin, Polymyxin B und bovines Serumalbumin), die in nicht nachweisbaren Spuren enthalten sein können

- REPEVAX sollte nicht an Personen verabreicht werden, die nach einer vorherigen Impfung mit einem pertussisantigenhaltigen Impfstoff innerhalb von 7 Tagen an einer Enzephalopathie unbekannter Ursache erkrankten.
- Wie bei anderen Impfstoffen auch sollte die Impfung mit REPEVAX bei Personen mit akuten, schweren, fieberhaften Erkrankungen verschoben werden. Eine leichte Infektion (z. B. der oberen Atemwege) ist keine Gegenanzeige.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

REPEVAX sollte nicht zur Grundimmunisierung angewendet werden.

Der Zeitabstand zwischen einer Auffrischimpfung mit REPEVAX und vorangegangenen Impfungen gegen Diphtherie und/oder Tetanus sollte grundsätzlich entsprechend den offiziellen Impfpfehlungen gewählt werden. In einer klinischen Studie mit Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass es keinen klinisch relevanten Unterschied in der Nebenwirkungsrate gibt, wenn eine Auffrischimpfung mit REPEVAX im Abstand von mindestens 4 Wochen zu einer vorherigen Impfung mit einem diphtherie- und tetanusantigenhaltigen Impfstoff erfolgt oder im Abstand von mindestens 5 Jahren.

##### **Vor der Impfung**

Vor der Impfung sollte die Anamnese der zu impfenden Person (insbesondere hinsichtlich früherer Impfungen und möglicher Nebenwirkungen) erhoben werden. Bei Personen, die nach früheren Impfungen mit ähnlichen Antigenkomponenten innerhalb von 48 Stunden schwerwiegende oder schwere Nebenwirkungen entwickelt haben, darf REPEVAX nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-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 Wochen aufgetreten ist, sollte die Entscheidung, einen tetanustoxoidhaltigen Impfstoff, einschließlich REPEVAX, zu verabreichen, auf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Personen, die an einer progredienten oder instabilen neurologischen Erkrankung, unkontrollierten epileptischen Anfällen oder progredienter Enzephalopathie leiden, sollten erst nach Festlegung eines Therapieregimes und Stabilisierung des Zustandes mit REPEVAX geimpft werden.

Die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen nach Gabe von Tetanustoxoid-Antigen wird durch die Anzahl früherer Impfdosen und die bereits vorhandene Antitoxin-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 Impfung durchführbar ist oder die Krankheit überwunden ist. HIV-Infizierte oder Patienten, die an einer chronischen Immunschwächekrankheit wie z. B. Aids leiden, sollten jedoch geimpft werden, auch wenn die Antikörperbildung eingeschränkt sein könnte.

##### **Hinweis zur Verabreichung**

Nicht durch intramuskuläre oder intradermale Injektion verabreichen.

Intramuskuläre Injektionen sollten Personen, die mit Antikoagulantien 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, obwohl dies zu verstärkten Lokalreaktionen führen kann.

Nach oder auch vor der Verabreichung von injizierbaren Impfstoffen, einschließlich REPEVAX, kann Synkope (Ohnmacht) auftreten. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch Stürze zu verhindern und synkopalen Reaktionen entgegenzuwirken.

### **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.

Wie 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 nach den Ergebnissen einer klinischen Studie mit Personen im Alter von 60 Jahren und älter zeitgleich mit einer Dosis inaktiviertem Grippe-Impfstoff verabreicht werden.

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

REPEVAX kann zeitgleich mit einem HPV-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

Es 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 Triaxis (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 embryo-fötale 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

REPEVAX ist nicht in Fertilitätsstudien untersucht worden.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

##### Auflistung von Nebenwirkungen in Tabellenform

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
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 1 stellt in klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen dar und beinhaltet außerdem weitere unerwünschte Ereignisse, die spontan nach Markteinführung von REPEVAX weltweit gemeldet wurden. Unerwünschte Ereignisse bei Kindern wurden aus klinischen Studien zusammengetragen, die an Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren und 5 bis 6 Jahren durchgeführt wurden. Angegeben ist die jeweils größte Häufigkeit aus den Studien. Da unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung freiwillig aus einer Gesamtgruppe unbekannter Größe 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.

**Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung weltweit**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Kinder 3 bis 6 Jahren	Jugendliche und Erwachsene
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Lymphadenopathie*	
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen wie Urtikaria, Gesichtsoedem und Atemnot*	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig		Kopfschmerzen
	Häufig	Kopfschmerzen	
	Nicht bekannt	Krampfanfälle, vasovagale Synkope, Guillain-Barré-Syndrom, Fazialparese, Myelitis, Plexus brachialis-Neuritis, vorübergehende Parästhesie/Hypästhesie der Extremität, die geimpft wurde, Schwindel*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen, Übelkeit	Durchfall, Erbrechen
	Nicht bekannt	Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag	

Systemorganklasse	Häufigkeit	Kinder 3 bis 6 Jahren	Jugendliche und Erwachsene
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig		Arthralgie/Gelenkschwellung, Myalgie
	Häufig	Arthralgie/Gelenkschwellung	
	Nicht bekannt	Schmerzen in der Extremität, in die geimpft wurde*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit/Asthenie, Fiebert†	Müdigkeit/Asthenie, Schüttelfrost
		Schmerzen, Schwellung, Erythem an der Injektionsstelle	
	Häufig	Reizbarkeit, Dermatitis/Bluterguss/ Juckreiz an der Infektionsstelle	Fiebert†
	Nicht bekannt	Unwohlsein§, Blässe*, Starke Schwellung der Extremität‡, Verhärtung an der Injektionsstelle*	

\* Nach der Markteinführung beobachtete unerwünschte Ereignisse

† Fieber wurde in der Gruppe "Kinder" als Temperatur  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  und in der Gruppe "Jugendliche und Erwachsene" als Temperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  definiert

‡ Siehe Abschnitt c)

§ wurde in Studien mit Triaxis (Tdap-Komponenten von REPEVAX mit dem gleichen Mengen von Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Antigenen) mit einer häufigen Häufigkeit bei Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet.

### 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 Sicherheitsprofil von REPEVAX bei 390 Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren ist aus zwei klinischen Studien abgeleitet:



- In einer klinischen Studie wurden 240 Kinder im Alter von 3, 5 und 12 Monaten mit einem Diphtherie-, Tetanus-, azellulärem Pertussis-Impfstoff (DTaP) grundimmunisiert, ohne zusätzliche Dosis im zweiten Lebensjahr. Diese Kinder erhielten REPEVAX im Alter von 5 bis 6 Jahren.
- Einhundertfünfzig Kinder, grundimmunisiert im Alter von 2, 3 und 4 Monaten mit einem Diphtherie-, Tetanus-, Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff (DTwP) (ohne zusätzliche Dosis im zweiten Lebensjahr), erhielten REPEVAX im Alter von 3 bis 5 Jahren.

In beiden Studien lagen die Raten der meisten systemischen unerwünschten Ereignisse innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach der Impfung bei weniger als 10 %. Nur Fieber ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) und Müdigkeit wurden bei mehr als 10 % der Teilnehmer im Alter von 3 bis 6 Jahren berichtet. Außerdem wurde Reizbarkeit bei mehr als 10 % der Teilnehmer im Alter von 3 bis 5 Jahren berichtet. (Siehe Tabelle 1).

Es wurde bei weniger als 1 % der Kinder im Alter von 5 bis 6 Jahren eine vorübergehende schwere Schwellung des Oberarms, in welchen die Impfung verabreicht wurde, berichtet.

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **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 folgenden Tabelle entnommen werden. Die Anwendung von REPEVAX bei Kindern zwischen 3 und 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	Erwachsene und Jugendliche* (n = 994)	Kinder zwischen 5 und 6 Jahren† (n = 240)	Kinder zwischen 3 und 5 Jahren‡ (n = 148)
Diphtherie	≥ 0,1 I.E./ml	92,8 %	99,4 %	100 %
Tetanus	≥ 0,1 I.E./ml§§	100 %	99,5 %	100 %
Pertussis				
Pertussis-Toxoid	≥ 5 EU <sup>4</sup> /ml	99,7 %	91,2 %	99,3 %
Filamentöses Hämagglutinin	≥ 5 EU <sup>4</sup> /ml	99,9 %	99,1 %	99,3 %
Pertactin	≥ 5 EU <sup>4</sup> /ml	99,6 %	100 %	100 %
Fimbrien-Agglutinogene 2 und 3	≥ 5 EU <sup>4</sup> /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 %

\* Ab dem vollendeten 10. Lebensjahr

† 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)

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

§ Bestimmt mit ELISA

\*\* 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 und Jugendlichen 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 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-Kombinationsimpfstoff (DTaP-IPV-Hib) oder mit einem Ganzkeim-Pertussis-

Kombinationsimpfstoff (DTwP/Hib) und OPV grundimmunisiert worden waren, hohe Immunantworten festgestellt.

### Antikörperpersistenz

Mit Triaxis durchgeführte Pivotal-Studien lieferten Serologie-Verlaufskontrolldaten nach 3, 5 und 10 Jahren bei Personen, die zuvor mit einer einzelnen Booster-Dosis Triaxis immunisiert wurden. Die Persistenz der Seroprotektion gegen Diphtherie und Tetanus und die Seropositivität gegen Pertussis ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Persistenz von Seroprotektions-/Seropositivitätsraten bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach 3, 5 und 10 Jahren nach einer Dosis von Triaxis (Tdap-Komponente von REPEVAX) (PPI Bevölkerung<sup>1</sup>)**

		Kinder (4-6 Jahre) <sup>2</sup>	Jugendliche (11-17 Jahre) <sup>2</sup>			Erwachsene (18-64 Jahre) <sup>2</sup>		
Zeitpunkt		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, IU/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, IU/mL)	≥ 0,1	97,3	100,0	100,0	100,0	99,0	97,1	100,0
Pertussis (ELISA, IU/mL)	Seropositi- vität <sup>3</sup>							
PT		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 der Patienten mit verfügbaren Daten; SN: Seroneutralisation; ELISA: Enzymgebundenes Immunoassay

<sup>1</sup>Geeignete Patienten, für die Daten zur Immunogenität für mindestens ein Antigen zum angegebenen Zeitpunkt zur Verfügung standen.

<sup>2</sup>Alter, in dem die Patienten eine Dosis Triaxis erhielten

<sup>3</sup>Prozentsatz der Patienten mit Antikörpern ≥ 4 EU/mL für PT, FHA und PRN und ≥ 17 EU/mL für FIM für die 3-Jahres-Verlaufskontrolle; ≥ 4 EU/mL für PT, FIM und PRN und ≥ 3 EU/mL für FHA für die 5-Jahre- und 10-Jahre-Verlaufskontrolle

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

### Immunogenität nach Wiederholungsimpfung

Die Immunogenität von Triaxis nach einer Wiederholungsimpfung 10 Jahre nach einer ersten Dosis Triaxis oder Repevax wurde ausgewertet. Einen Monat nach der Impfung erzielten ≥ 98,5% der Studienteilnehmer seroprotektive Antikörperspiegel (≥ 0,1 IU/ml) für Diphtherie und Tetanus und ≥ 84 % erreichten Booster-Reaktionen auf Pertussis-Antigene. (Eine Pertussis-Booster-Reaktion wurde als eine Antikörperkonzentration des ≥ 4-fachen des LLOQ definiert, wenn der Spiegel vor der Impfung < LLOQ war; des ≥ 4-fachen, wenn der Spiegel vor der Impfung ≥ LLOQ aber < 4-fachen des LLOQ war; oder des ≥ 2-fachen, wenn der Spiegel vor der Impfung das ≥ 4-fache des LLOQ war).

Basierend auf der Serologie-Verlaufskontrolle und den Wiederholungsimpfungsdaten, kann REPEVAX anstelle einer dt-Impfung oder dt-IPV-Impfung verwendet werden, um zusätzlich zu Diphtherie, Tetanus und Polio die Immunität gegen Pertussis zu verstärken.

*Immunogenität bei naiven Probanden*

Nach der Verabreichung einer Dosis REPEVAX bei 330 Erwachsenen > 40 Jahre, die in den vergangenen 20 Jahren keine diphtherie- und tetanusantigenhaltigen Impfstoffe erhalten hatten:

- hatten  $\geq 95,8$  % der Erwachsenen seropositive Antikörper ( $\geq 5$  I.E./ml) gegen alle impfstoffhaltigen Pertussisantigene,
- hatten 82,4 % bzw. 92,7 % seroprotektive Titer gegen Diphtherie von  $\geq 0,1$  bzw.  $\geq 0,01$  I.E./ml,
- hatten 98,5 % bzw. 99,7 % seroprotektive Titer gegen Tetanus von  $\geq 0,1$  bzw.  $\geq 0,01$  I.E./ml,
- und  $\geq 98,8$  % hatten seroprotektive Titer gegen Polio (Typen 1, 2 und 3) bei  $\geq 1:8$  Verdünnung.

Nach der Verabreichung von zwei weiteren diphtherie-, tetanus- und polioantigenhaltigem Impfstoff an 316 Personen einen Monat und sechs Monate nach der ersten Dosis lagen die seroprotektiven Titer gegen Diphtherie bei 94,6 % und 100 % ( $\geq 0,1$  bzw.  $\geq 0,01$  I.E./ml), gegen Tetanus bei 100 % ( $\geq 0,1$  I.E./ml) und gegen Polio (Typen 1, 2 und 3) bei 100 % ( $\geq 1:8$  Verdünnung) (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Serologischer Immunstatus (Seroprotektion/Seroreaktionsraten und GMK/GMT) vor der Impfung und nach jeder Dosis eines aus 3 Dosen bestehenden Impfschemas einschließlich REPEVAX (Dosis 1), gefolgt von 2 Dosen of REVAXIS 1 und 6 Monate später (Dosis 2 und 3) bei dem Prüfplan (FAS) gemäß geimpften Personen**

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
<b>Diphtherie (SN, I.E./ml)</b>	GMK	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]
<b>Tetanus (ELISA, I.E./ml)</b>	GMK	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]
<b>Poliomyelitis (SN, 1/Verd.)</b>	GMK	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]
	≥ 0,01	92,4 %	99,7 %	100 %	100 %
	95 % KI	[89,0; 95,0]	[98,3; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
<b>Typ 1</b>	GMK	162,6	2869,0	2320,2	1601,9
	95 % KI	[133,6; 198,0]	[2432,9; 3383,4]	[2010,9; 2677,0]	[1425,4; 1800,3]
	≥ 8	93,3 %	99,4 %	100 %	100 %
	95 % KI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
<b>Typ 2</b>	GMK	164,5	3829,7	3256,0	2107,2
	95 % KI	[137,6;196,8]	[3258,5;4501,1]	[2818,2;3761,7]	[1855,7;2392,8]
	≥ 8	95,5 %	100 %	100 %	100 %
	95 % KI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
<b>Typ 3</b>	GMK	69,0	5011,4	3615,6	2125,8
	95 % KI	[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 % KI	[85,2; 92,2]	[96,9; 99,7]	[98,3; 100]	[98,8; 100]
<b>Pertussis (ELISA, I.E./ml)</b>	GMK	7,7	41,3		
	95 % KI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥ 5	-	96,3 %	-	-
	95 % KI		[93,6; 98,1]		
<b>FHA</b>	GMK	28,5	186,7		
	95 % KI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥ 5	-	100 %	-	-
<b>PRN</b>	GMK	7,7	328,6		
	95 % KI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥ 5	-	99,4 %	-	-
<b>FIM2&amp;3</b>	GMK	6,1	149,6		
	95 % KI	[5,2; 7,1]	[123,6; 181,0]		
	≥ 5	-	95,8 %	-	-
	95 %KI		[93,0; 97,7]		

GMK: Geometrischer Mittelwert der Antikörperkonzentrationen; GMT: Geometrischer Mittelwert der Antikörpertiter; KI: Konfidenzintervall; SN: Seroneutralisation; ELISA: Enzyme Linked Immunoassay; Verd.: Verdünnung

FAS: Full Analysis Set – enthält alle Personen, die die Studienimpfdosis erhalten haben und für die die Immunogenizitätsbewertung nach der Impfung vorlag.

## Passiver Schutz von Neugeborenen und Säuglingen vor Pertussis

Basierend auf Erkenntnissen aus mehreren Studien zur Verabreichung von REPEVAX und Triaxis an Schwangere, hauptsächlich während des zweiten und dritten Trimenons 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.

**Tabelle 5: Wirksamkeit des Impfstoffs (*vaccine effectiveness*, VE) gegen Pertussis bei Säuglingen, deren Mütter mit REPEVAX oder Triaxis 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	TRIAXIS*	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.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung von pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse präklinischer Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

## 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 Verfallsdatum 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! 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, 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, Bromobutyl oder Chlorobutyl-Elastomer) ohne feststehende Kanüle, einer Verschlusskappe (Chlorobromobutyl-Elastomer oder synthetisches Isopren-Bromobutyl-Elastomer) und einer oder zwei beige packten Kanülen – Packungsgrößen 1 oder 10.

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobromobutyl, Bromobutyl oder Chlorobutyl-Elastomer) feststehender Kanüle sowie einem Nadelschutz (glasähnlicher, steifer Polypropylenschutz 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 Handhabung**

##### **Handhabungshinweise**

Parenteral anzuwendende Präparate müssen 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 bzw. das Fläschchen 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 gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen. 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**

2-00284

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

16.12.2002 / 15.12.2006

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2019

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

**HINWEISE**

**In Österreich verfügbare Packungsgröße:** 1 Fertigspritze zu 0,5 ml mit 2 separaten Kanülen