

doch geimpft werden, auch wenn die Antikörperbildung eingeschränkt sein könnte.

Hinweise zur Verabreichung

Nicht intravasal oder intradermal verabreichen.

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 Impfeempfehlungen 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).

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.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Repevax enthält 1,01 Milligramm Alkohol (Ethanol) in jeder 0,5-ml-Dosis. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

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.

Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien zur gleichzeitigen Anwendung, kann Repevax mit humanem Papillomavirus-Impfstoff (HPV) und/oder konjugierten Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoffen (Sero-Gruppen A, C, Y und W) (MenACYW) verabreicht werden (entweder alle drei Impfstoffe gleichzeitig oder paarweise) (siehe Abschnitt 4.8). Die Verabreichung sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen erfolgen.

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 Impfeempfehlungen 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

Repevax kann während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft gemäß offiziellen Empfehlungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sicherheitsdaten aus 4 randomisierten, kontrollierten Studien (310 Schwangerschafts-Outcomes), 1 prospektiven Beobachtungsstudie (546 Schwangerschafts-Outcomes), 5 retrospektiven Beobachtungsstudien (124.810 Schwangerschafts-Outcomes) und aus passiver Beobachtung von Frauen, denen Repevax oder Covaxis (Tdap; enthält die gleichen Mengen an Tetanus-, Diphtherie- und Pertussisantigenen wie Repevax) 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.

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

Informationen zur Immunantwort auf die Impfung während der Schwangerschaft und zur Wirksamkeit zur Vorbeugung von Pertussis bei Säuglingen siehe Abschnitt 5.1.

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, darun-

ter 390 Kinder im Alter von 3 bis einschließlich 6 Jahren und 994 Jugendliche und Erwachsene. Die am häufigsten nach Impfung beobachteten Reaktionen waren lokale Reaktionen 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 waren Schmerzen 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 Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem 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.

Die Sicherheitsanalyse zur gleichzeitigen Anwendung von entweder Repevax oder Covaxis mit MenACYW-Impfstoffen (Menactra oder MenQuadfi) und/oder HPV-Impfstoffen (Gardasil oder Gardasil 9) umfasste 5.122 gesunde männliche und weibliche Probanden im Alter von 10 bis 17 Jahren aus 6 klinischen Studien.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Repevax oder Covaxis war ähnlich, wenn alle drei Impfstoffe gleichzeitig verabreicht wurden, verglichen mit der gemeinsamen Verabreichung von Impfstoffpaaren (Covaxis und Menactra oder Repevax/Covaxis und Gardasil/Gardasil 9). Das Sicherheitsprofil der gleichzeitigen Anwendung von Repevax und Gardasil/Gardasil 9 war ähnlich wie bei alleiniger Anwendung von Gardasil/Gardasil 9.

In klinischen Studien wurden Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Erythem, Schwellung und Bluterguss) sowie Kopfschmerzen, Unwohlsein und Myalgie häufiger beobachtet, wenn alle drei Impfstoffe zusammen oder paarweise verabreicht wurden, im Vergleich zur alleinigen Anwendung. Insgesamt lagen die beobachteten Unterschiede bei den Reaktionen an der Injektionsstelle bei < 10 %, während die Unterschiede bei Kopfschmerzen, Unwohlsein und Myalgie von < 10 % bis < 28 % reichten. Der Unterschied in den Fiebertaten in den klinischen Studien betrug < 2 %.

Die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse wurde als leicht bis mittelschwer in der Ausprägung berichtet.

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

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine massive Schwellung einer Extremität, die sich von der Injektionsstelle aus über ein oder zwei Gelenke hinaus ausdehnt und mit Erythem und manchmal auch Blasen 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 erhielten 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 Ermüdung 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: Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert. Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis,
ATC-Code: J07CA02.

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 Urtikaria, Gesichtssödem und Atemnot*	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig		Kopfschmerzen
	Häufig	Kopfschmerzen	
	Nicht bekannt	Konvulsionen, vasovagale Synkope, Guillain-Barré-Syndrom, Fazialislähmung, Myelitis, Brachial-Neuritis, vorübergehende Parästhesie/Hypoästhesie der geimpften Extremität, Schwindelgefühl*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö	Übelkeit
	Häufig	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Erbrechen
	Nicht bekannt	Abdominalschmerz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig		Arthralgie/Gelenkschwellung, Myalgie
	Häufig	Arthralgie/Gelenkschwellung	
	Nicht bekannt	Schmerz in der geimpften Extremität*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Asthenie, Fieber†	Ermüdung/Asthenie, Schüttelfrost
		Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle	
	Häufig	Reizbarkeit, Dermatitis an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle	Fieber†
	Nicht bekannt	Unwohlsein§, Blässe*, massive Schwellung einer 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.

Klinische Studien

Die Immunantwort von Kindern (von 3 bis 6 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen einen Monat nach Verabreichung von Repevax kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

Siehe Tabelle 2.

Die Anwendung von Repevax bei Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren basiert auf Studien, in denen Repevax als vierte Dosis (erster Booster) von Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis- und Poliomyelitis-Impfstoffen verabreicht wurde. Robuste Immunantworten wurden nach einer Einzeldosis von Repevax bei Kindern beobachtet, die entweder mit einem Diphtherie-, Tetanus-, Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff (DTwP) und OPV (UK-Studien; Alter 3–5 Jahre) oder einem Diphtherie-, Tetanus-, azellulären Pertussis-Impfstoff (DTaP) und IPV (Schweden-Studie; Alter 5–6 Jahre) im Säuglingsalter geimpft wurden.

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 in den klinischen Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen eine schützende Immunantwort anzunehmen.

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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5.

Follow-up-Studien, die mit Repevax durchgeführt wurden, liefern serologische Daten nach 1, 3, 5 und 10 Jahren bei Personen, die zuvor mit einer einzigen Booster-Dosis von Repevax immunisiert wurden. Die Persistenz der Seroprotektion gegenüber Diphtherie und Tetanus, Seropositivität gegenüber Pertussis und seroprotektive Antikörper ($\geq 1:8$ -Verdünnung) für jedes Poliovirus (Typen 1, 2 und 3) sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5.

Tabelle 2: Immunantwort 4 Wochen nach der Impfung mit Repevax

Antikörper	Kriterium	Kinder 3–5 Jahre alt ¹ (n = 148)	Kinder von 5–6 Jahren ² (n = 240)	Erwachsene und Jugendliche ³ (n = 994)
Diphtherie (SN, I. E./ml)	$\geq 0,1$	100 %	99,4 %	92,8 %
Tetanus (ELISA, I. E./ml oder E. E./ml) ⁴	$\geq 0,1$	100 %	99,5 %	100 %
Pertussis (ELISA, E. E./ml)				
Pertussis-Toxoid	$\geq 5^5$	99,3 %	91,2 %	99,7 %
Filamentöses Hämagglutinin		99,3 %	99,1 %	99,9 %
Pertactin		100 %	100 %	99,6 %
Fimbrien-Agglutinogene 2 und 3		100 %	99,5 %	99,8 %
IPV (SN, Titer)				
Typ 1	$\geq 1:8$	100 %	100 %	99,9 %
Typ 2		100 %	100 %	100 %
Typ 3		100 %	100 %	100 %

ELISA: enzymgebundener Immunoassay; E. E.: ELISA-Einheiten; IPV: inaktiverter Polio-Impfstoff; I. E.: Internationale Einheiten; n: Anzahl der Studienteilnehmer, die Repevax erhielten; SN: Seroneutralisation.

¹ Die Studien U01-Td5I-303 und U02-Td5I-402 wurden in Großbritannien mit Kindern durchgeführt, die zuvor mit einem Diphtherie-, Tetanus-, Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff (DTwP) und OPV im Alter von 2, 3 und 4 Monaten grundimmunisiert wurden. U01-Td5I-303 schloss Kinder im Alter von 3,5–5 Jahren ein. U02-Td5I-402 schloss Kinder im Alter von 3–3,5 Jahren ein.

² Die Schweden-5.5-Studie wurde in Schweden mit Kindern im Alter von 5–6 Jahren durchgeführt, die zuvor mit DTaP und IPV im Alter von 3, 5 und 12 Monaten grundimmunisiert wurden.

³ Die Studien TD9707 und TD9809 wurden in Kanada durchgeführt. TD9707 nahm Jugendliche im Alter von 11–17 Jahren und Erwachsene im Alter von 18–64 Jahren auf. An der Studie TD9809 nahmen Jugendliche im Alter von 11–14 Jahren teil.

⁴ Die Tetanus-Einheiten unterscheiden sich je nach Testlabor. Die Ergebnisse wurden in I. E./ml für die Schweden-5.5-Studie und in E. E./ml für die anderen Studien angegeben.

⁵ Antikörperkonzentrationen von ≥ 5 E. E./ml werden von Storsaeter J. et al. als mögliche Ersatzmarker für Schutz gegen Pertussis postuliert (Storsaeter J. et al., Vaccine 1998; 16:1907–1916).

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 $\geq 98,5$ % der Studienteilnehmer seroprotektive Antikörperkonzentrationen ($\geq 0,1$ I. E./ml) gegen Diphtherie und Tetanus und ≥ 84 % erzielten eine Auffrischantwort gegen die Pertussisantigene. (Eine Pertussis-Auffrischantwort wurde definiert als Antikörperkonzentration nach der Impfung von

- $\geq 4 \times$ LLOQ (= untere Bestimmungsgrenze), wenn die Konzentration vor der Impfung $< \text{LLOQ}$ war,
- $\geq 4 \times$ Konzentration vor der Impfung, wenn die Konzentration vor der Impfung $\geq \text{LLOQ}$, aber $< 4 \times \text{LLOQ}$ war,
- $\geq 2 \times$ Konzentration vor der Impfung, wenn die Konzentration vor der Impfung $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ war.)

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

therie- und tetanushaltigen Impfstoff geimpft worden waren,

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

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 ($\geq 0,1$ bzw. $\geq 0,01$ I. E./ml) auf. 100 % der Probanden zeigten eine Seroprotektion gegen Tetanus ($\geq 0,1$ I. E./ml) sowie gegen Polio Typ 1, 2 und 3 ($\geq 1:8$ -Verdünnung) (siehe Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6.

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)

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

ELISA: enzymgebundener Immunoassay; E. E.: ELISA-Einheiten; I. E.: Internationale Einheiten;

N: Anzahl Teilnehmer mit verfügbaren Daten; PPI: Per-Protokoll-Immunogenität; SN: Seroneutralisation.

¹ Infrage kommende Studienteilnehmer, für die Immunogenitätsdaten für mindestens einen Antikörper zum spezifizierten Zeitpunkt verfügbar waren.

² Die Studie Td508 wurde in Kanada mit Kindern im Alter von 4–6 Jahren durchgeführt.

³ Die Studie Td506 wurde in den Vereinigten Staaten mit Jugendlichen im Alter von 11–17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18–64 Jahren durchgeführt.

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

Tabelle 4: Persistenz der Seroprotektions-/Seropositivitätsrate (%) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach 1, 3, 5 und 10 Jahren nach einer Dosis Repevax (ITT-Population¹)

		Kinder (3,5–5 Jahre) ²			Jugendliche (11–17 Jahre) ²				Erwachsene (18–64 Jahre) ²			
Zeit nach der Repevax-Dosis		1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Studienteilnehmer		N = 36–37	N = 36	N = 38–48	N = 64	N = 117	N = 108	N = 97–107	N = 32	N = 135–136	N = 127	N = 67–79
Antikörper		% Seroprotektion/Seropositivität										
Diphtherie (SN, I. E./ml)	≥ 0,1	89,2	72,2	75,0	71,9	85,2	77,1	68,5	62,5	55,6	35,2	32,9
	≥ 0,01	100	100	100	100	99,1	96,2	99,1	90,6	91,9	79,2	84,8
Tetanus (ELISA, I. E./ml)	≥ 0,1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Pertussis (ELISA, E. E./ml)	Sero-positivität ^{3, 4}											
PT		89,2	61,1	55,3	98,4	96,6	99,1	87,6	100	97,1	97,6	91,0
FHA		100	94,4	100	100	99,1	99,1	98,1	100	100	100	100
PRN		97,3	91,7	95,7	100	99,1	100	88,8	100	99,3	98,4	93,7
FIM		100	100	95,7	98,4	98,3	98,1	100	93,8	94,1	93,7	98,7
IPV (SN, Titer)												
Typ 1	≥ 1:8	100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Typ 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Typ 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: enzymgebundener Immunoassay; E. E.: ELISA-Einheiten; IPV: inaktivierter Polio-Impfstoff; ITT: intention to treat; I. E.: Internationale Einheiten; N: Anzahl der Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten; NA: nicht untersucht; SN: Seroneutralisation.

¹ ITT-Population: Studie U01-Td51-303-LT: Teilnahmeberechtigte Studienteilnehmer, für die Immunogenitätsdaten für mindestens einen Antikörper zum angegebenen Zeitpunkt und bei Jahr 5 verfügbar waren. Studie TD9707-LT: Teilnahmeberechtigte Studienteilnehmer, für die Immunogenitätsdaten für mindestens einen Antikörper zum angegebenen Zeitpunkt verfügbar waren.

² Studie U01-Td51-303-LT in Großbritannien mit Kindern im Alter von 3,5–5 Jahren durchgeführt; Studie TD9707-LT in Kanada mit Jugendlichen im Alter von 11–17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18–64 Jahren durchgeführt.

³ Für U01-Td51-303-LT: Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Antikörpern ≥ 5 E. E./ml für PT, ≥ 3 für FHA und ≥ 4 für PRN und für FIM für das 1-Jahres-Follow-up; ≥ 4 E. E./ml für PT, FIM und PRN und ≥ 3 E. E./ml für FHA für das 3-Jahres- und 5-Jahres-Follow-up.

⁴ Für TD9707-LT: Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Antikörpern ≥ 5 E. E./ml für PT, ≥ 3 E. E./ml für FHA und PRN und ≥ 17 E. E./ml für FIM für alle Zeitpunkte außer 10 Jahren; ≥ 4 E. E./ml für PT, FIM und PRN und ≥ 3 E. E./ml für FHA für 10-Jahres-Follow-up.

Tabelle 5: 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 %
Typ 2	95 %-KI	[90,1; 95,8]	[97,8; 99,9]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
	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]
Typ 3	≥ 8	95,5 %	100 %	100 %	100 %
	95 %-KI	[92,6; 97,4]	[98,9; 100]	[98,9; 100]	[98,8; 100]
	GMT	69,0	5.011,4	3.615,6	2.125,8
Pertussis (ELISA, E. E./ml)	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]
PT	GMC	7,7	41,3		
	95 %-KI	[6,8; 8,7]	[36,7; 46,5]		
	≥ 5	-	96,3 %	-	-
FHA	95 %-KI		[93,6; 98,1]		
	GMC	28,5	186,7		
	95 %-KI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
PRN	≥ 5	-	100 %	-	-
	95 %-KI		[98,9; 100]		
	GMC	7,7	328,6		
FIM	95 %-KI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥ 5	-	99,4 %	-	-
	95 %-KI		[97,8; 99,9]		
	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: enzymgebundener Immunoassay; E. E.: ELISA-Einheiten; 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.

Immunogenität bei Schwangeren

Pertussis-Antikörperreaktionen bei Schwangeren ähneln im Allgemeinen denen von nicht schwangeren Frauen. Für den Antikörperttransfer auf den Fötus erfolgt die Impfung optimalerweise im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft.

Immunogenität gegen Pertussis bei Säuglingen (im Alter von < 3 Monaten) von Frauen, die während der Schwangerschaft geimpft wurden

Daten aus zwei veröffentlichten, randomisierten, kontrollierten Studien zeigen höhere Pertussis-Antikörperkonzentrationen bei der Geburt und im Alter von 2 Monaten (d. h. vor

Beginn ihrer Erstimpfung) bei Säuglingen von Frauen, die während der Schwangerschaft mit Covaxis geimpft wurden, im Vergleich zu Säuglingen von Frauen, die während der Schwangerschaft nicht gegen Pertussis geimpft wurden.

Tabelle 6: 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	Säuglings-Nachverfolgungszeitraum
UK	Repevax	93 % (81; 97)	ungepaarte Fallkontrolle	2 Monate
US	Covaxis*	91,4 % (19,5; 99,1)	Kohorten-Regressionsmodell	2 Monate
UK	Repevax	93 % (89; 95)	Screening (Fallberichte)	3 Monate

* Etwa 99 % der Frauen wurden mit Covaxis geimpft.

In der ersten Studie erhielten 33 schwangere Frauen Covaxis und 15 Kochsalzlösungs-Placebo in der 30. bis 32. Schwangerschaftswoche. Der geometrische Mittelwert der Antikörperkonzentrationen (GMC) gegen die Pertussisantigene PT, FHA, PRN und FIM betrug 66,8, 234,2, 226,8 und 1867,0 E.E./ml bei Geburt und 20,6, 99,1, 75,7 und 510,4 E.E./ml im Alter von 2 Monaten bei Säuglingen von geimpften Frauen. Bei Säuglingen der Kontrollgruppe lag der entsprechende GMC bei 14,0, 25,1, 14,4 und 48,5 E.E. und 5,3, 6,6, 5,2 und 12,0 E.E./ml im Alter von 2 Monaten. Die GMC-Verhältnisse (Covaxis/Kontrollgruppe) betrugen 4,9, 9,3, 15,8 und 38,5 E.E./ml bei Geburt und 3,9, 15,0, 14,6 und 42,5 E.E./ml im Alter von 2 Monaten.

In der zweiten Studie erhielten 134 schwangere Frauen Covaxis und 138 einen Tetanus- und Diphtherie-Kontrollimpfstoff bei einem mittleren Gestationsalter von 34,5 Wochen. Die GMC gegen die Pertussisantigene PT, FHA, PRN und FIM betrugen 54,2, 184,2, 294,1 und 939,6 E.E./ml bei Geburt und 14,1, 51,0, 76,8 und 220,0 E.E./ml im Alter von 2 Monaten bei Säuglingen von geimpften Frauen. Bei Säuglingen der Kontrollgruppe lag der entsprechende GMC bei 9,5, 21,4, 11,2 und 31,5 E.E./ml bei Geburt und 3,6, 6,1, 4,4 und 9,0 E.E./ml im Alter von 2 Monaten. Die GMC-Verhältnisse (Covaxis/Kontrollgruppe) betrugen 5,7, 8,6, 26,3 und 29,8 E.E./ml bei Geburt und 3,9, 8,4, 17,5 und 24,4 E.E./ml im Alter von 2 Monaten.

Diese höheren Antikörperkonzentrationen sollten dem Säugling in den ersten 2–3 Lebensmonaten eine passive Immunität gegen Pertussis verleihen, wie durch Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit gezeigt wurde.

Immunogenität bei Säuglingen und Kleinkindern von Frauen, die während der Schwangerschaft geimpft wurden

Für Säuglinge von Frauen, die während der Schwangerschaft mit Repevax oder Covaxis geimpft wurden, wurde die Immunogenität der routinemäßigen Säuglingsimpfung in mehreren veröffentlichten Studien untersucht. Es wurden Daten zur Reaktion des Säuglings auf Pertussis- und Nicht-Pertussisantigene während des ersten Lebensjahres ausgewertet.

Mütterliche Antikörper, die nach einer Repevax- oder Covaxis-Impfung in der Schwangerschaft gebildet wurden, können mit einer Abschwächung (blunting) der Immunantwort des Säuglings auf die aktive Immunisierung gegen Pertussis assoziiert sein. Basierend auf aktuellen epidemiologischen Studien, hat diese Abschwächung möglicherweise keine klinische Relevanz.

Daten aus mehreren Studien zeigten keine klinisch relevante Abschwächung durch die Impfung in der Schwangerschaft mit Repevax oder Covaxis und die Reaktionen der Säuglinge oder Kleinkinder auf Diphtherie-, Tetanus-, *Haemophilus-influenzae*-Typ-B-, inaktivierte Polioviren- oder Pneumokokken-Antigene.

Wirksamkeit gegen Pertussis bei Säuglingen von Frauen, die während der Schwangerschaft geimpft wurden

Die Wirksamkeit des Impfstoffs in den ersten 2–3 Lebensmonaten bei Säuglingen von Frauen, die im dritten Trimenon der Schwangerschaft gegen Pertussis geimpft wurden, wurde in drei Beobachtungsstudien untersucht. Die Gesamtwirksamkeit beträgt > 90 %. Siehe Tabelle 6 oben.

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
Ethanol
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke
Adjuvans, siehe Abschnitt 2

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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.

Die Stabilitätsdaten weisen darauf hin, dass die Impfstoffkomponenten bei Temperaturen bis zu 25 °C für 72 Stunden stabil sind. Nach Ablauf dieses Zeitraums sollte Repevax verwendet oder verworfen werden. Diese Daten sind nur als Orientierungshilfe für Ärzte und medizinisches Fachpersonal im Falle einer vorübergehenden Temperaturabweichung gedacht.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

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 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 nationalen Anforderungen zu beseitigen. Kanülen sollten nicht wieder mit der Schutzkappe versehen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
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

November 2025

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
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

