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.[1] (2 Lf)
Tetanus-Toxoid ..... mind. 20 I.E.[1] (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)[2]
Typ 1 (Mahoney) .....29 D-Antigen-Einheiten[3]
Typ 2 (MEF1) .....7 D-Antigen-Einheiten[3]
Typ 3 (Saukett) .....26 D-Antigen-Einheiten[3]
Adsorbiert an Aluminiumphosphat ..... 1,5 mg (0,33 mg Al^{3+})

[1] Internationale Einheiten, untere Vertrauensgrenze (p = 0,95) der nach der Methode der Ph. Eur. ermittelten Wirksamkeit.
[2] Kultiviert auf Vero-Zellen.
[3] Diese Antigenmengen sind genau die gleichen wie die zuvor als 40-8-32 beschriebenen D-Antigen-Einheiten für Virustyp 1, 2 bzw. 3 bei Messung mit einer anderen geeigneten immunchemischen Methode.

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).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält ≤ 5 µg Polysorbat 80 (E 433) pro 0,5 ml Fertigspritze, entsprechend 10 µg/ml (siehe Abschnitt 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 (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, 4.6 und 5.1).

Repevax sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewandt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei allen unter 4.1 genannten Personen/Altersgruppen ist eine Dosis (0,5 ml) empfohlen.

Jugendliche und Erwachsene mit unbekanntem oder unvollständigem Impfstatus gegen Diphtherie oder Tetanus können mit einer Dosis Repevax als Teil einer Impfserie geimpft 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 (dT) kann einen Monat später, gefolgt von einer dritten Dosis eines diphtherie- oder dT-haltigen Impfstoffs, sechs Monate nach der ersten Dosis verabreicht werden, um den Impfschutz gegen diese Krankheiten zu optimieren (siehe Abschnitt 5.1). Die Anzahl und der zeitliche Abstand der Verabreichung der Dosen hat entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen zu 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 Tetanus-Prophylaxe zeitgleich mit Tetanus-Immunglobulin 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, 4.6 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 vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Handhabung 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, Glutaraldehyd, Streptomycin, Neomycin, Polymyxin B und Rinderserumalbumin), 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 Impfempfehlungen 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, verglichen mit einer Impfung 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 Impfungen und die bereits vorhandene Antitoxinkonzentration 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 Krankheit überwunden ist. HIV-Infizierte oder Patienten, die an einer chronischen Immunschwäche-

krankheit, wie z. B. Aids, leiden, sollten jedoch geimpft werden, auch wenn die Antikörperbildung eingeschränkt sein könnte.

Hinweise zur Verabreichung

Nicht intravasal oder intradermal verabreichen.

Intramuskuläre Injektionen sollten Personen, die mit Antikoagulanzien behandelt werden oder an Blutgerinnungsstörungen leiden, nur mit Vorsicht verabreicht werden, da es zu Blutungen kommen kann. Unter Berücksichtigung der offiziellen Impfempfehlungen 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 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).

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.

Sonstige Bestandteile 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.

Polysorbat 80 (E 433)
Dieses Arzneimittel enthält ≤ 5 µg Polysorbat 80 (E 433) pro 0,5 ml Fertigspritze, entsprechend 10 µg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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 (Serogruppen 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 Impfempfehlungen 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 Impfempfehlungen 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-Komponente; enthält die gleichen Mengen an Tetanus-, Diphtherie- und Pertussis-Antigenen 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.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, auf die embryo-fötale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung.

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

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 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 Sicherheitsprofils

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 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 Fieberraten in den klinischen Studien betrug < 2 %.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen 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 Sicherheitsprofil von Repevax bei 390 Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren wurde in zwei klinischen Studien ermittelt:

- 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.
- 150 Kinder, grundimmunisiert im Alter von 2, 3 und 4 Monaten mit einem Diphtherie-, Tetanus- und Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff (DTwP) (ohne zusätzliche Dosis im zweiten Lebensjahr), erhielten Repevax im Alter von 3 bis 5 Jahren.

In beiden Studien war die Rate der meisten systemischen Nebenwirkungen innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach der Impfung niedriger als 10 %. Nur Fieber (≥ 37,5 °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).

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung weltweit

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, Gesichtsödem 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*	

* Nach der Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen.

† Fieber wurde in der Gruppe „Kinder“ als Temperatur ≥ 37,5 °C und in der Gruppe „Jugendliche und Erwachsene“ als Temperatur ≥ 38 °C definiert.

§ 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 Pertussis-Antigene enthält) beobachtet.

Deutschland

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

Österreich

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: Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert. Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis,
ATC-Code: J07CA02.

Klinische Studien

Die Immunantwort von Kindern von 3 bis 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen einen Monat nach Verabreichung von Repevax kann der folgenden Tabelle 2 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-, azellulärem 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 sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3 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)	≥ 0,1	100 %	99,4 %	92,8 %
Tetanus (ELISA, I.E./ml oder E.E./ml)[4]	≥ 0,1	100 %	99,5 %	100 %
Pertussis (ELISA, E.E./ml)				
Pertussis-Toxoid	≥ 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		100 %	100 %	99,9 %
Typ 2	≥ 1 : 8	100 %	100 %	100 %
Typ 3		100 %	100 %	100 %

ELISA: enzymgebundener Immunoassay; E.E.: ELISA-Einheiten; IPV: inaktivierter 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 schloss Jugendliche im Alter von 11 – 17 Jahren und Erwachsene im Alter von 18 – 64 Jahren ein. 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).

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 (≥ 1 : 8-Verdünnung) für jedes Poliovirus (Typen 1, 2 und 3) sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

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 der Serologie-Verlaufskontrolle und den Daten zur mehrmaligen Impfung kann Repevax anstelle eines dT-Impfstoffs oder eines dT-IPV-Impfstoffs angewendet werden, um zusätzlich zu Diphtherie, Tetanus und Polio die Immunität gegen Pertussis zu verstärken.

Immunogenität bei nicht vorimmunisierten Studienteilnehmern

Nach der Verabreichung einer Dosis Repevax an 330 Erwachsene ≥ 40 Jahre, die in den vergangenen 20 Jahren keine diphtherie- und tetanusantigenhaltigen Impfstoffe erhalten hatten,

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

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-Population[1])

		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)								
PT	Seropositivität[4]	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-Population[1])

		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)												
PT	Seropositivität[3, 4]	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-Td5I-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-Td5I-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-Td5I-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-Jahr-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 das 10-Jahres-Follow-up.

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 seroprotektive Titer 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 5).

Siehe Tabelle 5

Immunogenität bei Schwangeren

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

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 %
	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, E.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	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 die Studienimpfdosis erhalten haben und für die die Immunogenitätsbewertung nach der Impfung vorlag.

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.

In der ersten Studie erhielten 33 schwangere Frauen Covaxis und 15 Kochsalzlösung-Placebo in der 30. bis 32. Schwangerschaftswoche. Der geometrische Mittelwert der Antikörperkonzentrationen (GMC) gegen die Pertussis-Antigene 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./ml bei Geburt 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 Pertussis-Antigene 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-Pertussis-Antigene 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).

Siehe Tabelle 6

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 dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

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.

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) sowie einer Verschlusskappe (synthetisches Isopren-Bromobutyl-Elastomer).

Packung mit 1, 10 oder 20 Fertigspritzen ohne Kanüle.
Packung mit 1 oder 10 Fertigspritzen mit 1 oder 2 separaten Kanülen (Edelstahl).

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Elastomer) und Luer-Lock-Adapter sowie einer Verschlusskappe (synthetisches Isopren-Bromobutyl + Polypropylen-Elastomer).

Packung mit 1 oder 10 Fertigspritzen ohne Kanüle.
Packung mit 1 oder 10 Fertigspritzen mit separater Kanüle (Edelstahl).
Packung mit 1 oder 10 Fertigspritzen mit separater Kanüle (Edelstahl) und Schutzschild (Polycarbonat).

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 vor Gebrauch gut schütteln, um vor der Verabreichung des Impfstoffs eine homogene Suspension zu erhalten. Wenn Aggregate vorhanden sind, kann das Produkt erneut geschüttelt werden, bis eine einheitliche Suspension erreicht ist.

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

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.

Vorbereitung für die Verabreichung

Die Fertigspritze kann mit einem Luer-Lock-Ansatz mit harter Verschlusskappe (Abbildung A) geliefert werden. Die Spritze mit der Injektionssuspension sollte vor der Verabreichung visuell geprüft werden. Im Falle von Fremdpartikeln, Undichtigkeit, vorzeitiger Aktivierung des Kolbens oder defekter Verschlussdichtung, ist die Fertigspritze zu entsorgen. Die Spritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und darf nicht wiederverwendet werden.

Siehe Gebrauchsanweisungen auf Seite 8 und 9

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)

Deutschland: PEI.H.02354.01.1
Österreich: Z. Nr.: 2-00284

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Deutschland: 02. November 2001
Österreich: 16. Dezember 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Deutschland: 02. März 2007
Österreich: 15. Dezember 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG/ VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Deutschland:
Verschreibungspflichtig.

Österreich:
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

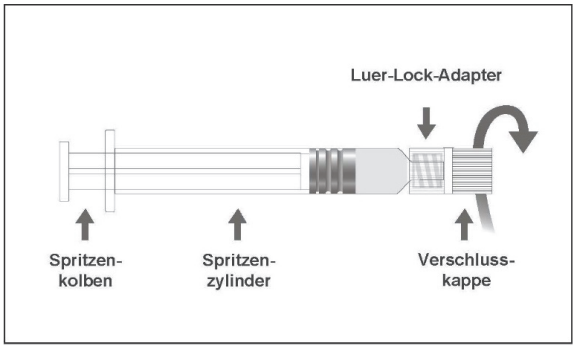
12. HINWEISE

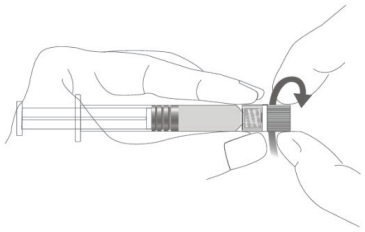
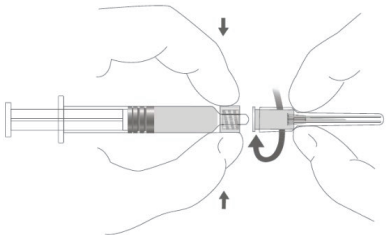
Für Deutschland
Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargenbezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Namen, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

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

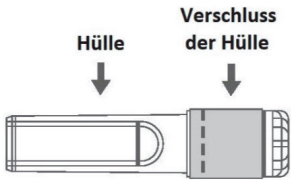
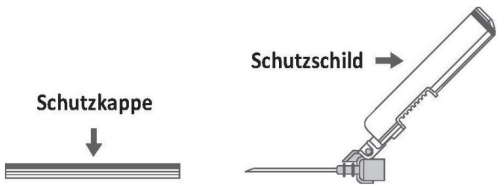
Gebrauchsanweisung für die Luer-Lock-Fertigspritze:

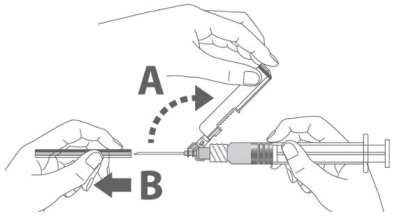
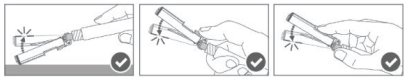
Abbildung A: Luer-Lock-Spritze mit harter Verschlusskappe



Schritt 1: Halten Sie den Luer- Lock-Adapter mit einer Hand fest (vermeiden Sie es, den Spritzenkolben oder Spritzenzylinder festzuhalten), und schrauben Sie die Verschlusskappe durch Drehen ab.	
Schritt 2: Um die Kanüle an der Spritze zu befestigen, drehen Sie die Kanüle vorsichtig in den Luer-Lock-Adapter der Spritze, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.	

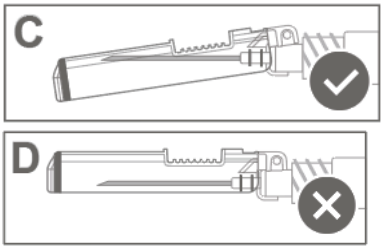
Gebrauchsanweisung für die Sicherheitskanüle mit Luer-Lock-Fertigspritze:
Folgen Sie den Schritten 1 und 2 oben, um die Luer-Lock-Spritze und die Kanüle für die Befestigung vorzubereiten.

Abbildung B: Sicherheitskanüle (in der Hülle)	**Abbildung C: Bestandteile der Sicherheitskanüle (für den Gebrauch vorbereitet)**
	

Schritt 3: Ziehen Sie die Hülle der Sicherheitskanüle gerade ab. Die Kanüle ist von einem Schutzschild und einer Schutzkappe bedeckt.	
Schritt 4: **A:** Bewegen Sie den Schutzschild von der Kanüle weg in Richtung des Spritzenzylinders in den abgebildeten Winkel. **B:** Ziehen Sie die Schutzkappe gerade ab.	
Schritt 5: Nachdem die Injektion abgeschlossen ist, verriegeln (aktivieren) Sie den Schutzschild mithilfe einer der drei (3) abgebildeten **einhändigen** Techniken: Oberflächen-, Daumen- oder Fingeraktivierung. Hinweis: Die Aktivierung wird durch ein hörbares und/oder fühlbares Klicken bestätigt**.**	

Fortsetzung der Gebrauchsanweisung auf Seite 9

Fortsetzung der Gebrauchsanweisung für die Sicherheitskanüle mit Luer-Lock-Fertigspritze

Schritt 6: Überprüfen Sie die Aktivierung des Schutzschildes visuell. Der Schutzschild muss **vollständig verriegelt (aktiviert)** sein, wie in der Grafik C gezeigt. Die Grafik D zeigt, dass der Schutzschild **NICHT vollständig verriegelt (nicht aktiviert)** ist.	
Vorsicht: Versuchen Sie nicht, die Sicherheitsvorrichtung zu entriegeln (deaktivieren), indem Sie die Kanüle aus dem Schutzschild herausdrücken.	

(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.

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt