

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### REPEVAX®

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,5 ml) enthält:

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

Pertussis-Antigene

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

Polioviren (inaktiviert)\*\*

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

Adsorbiert an

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

\* Internationale Einheiten, untere Ver-  
trauensgrenze ( $p = 0,95$ ) der nach der  
Methode der Ph. Eur. ermittelten Wirk-  
samkeit

\*\* gezüchtet in Vero-Zellen

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze

REPEVAX ist eine gleichförmig weißlich-trü-  
be Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

REPEVAX wird zur aktiven Immunisierung  
gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und  
Poliomyelitis bei Personen ab 3 Jahren als  
Auffrischimpfung nach erfolgter Grundimmun-  
isierung angewendet.

Die Anwendung von REPEVAX sollte ent-  
sprechend den offiziellen Impfempfehlungen  
erfolgen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Der Impfstoff REPEVAX enthält Diphtherie-  
Toxoid in reduzierter Menge und Tetanus-  
Toxoid, kombiniert mit Pertussis- und Polio-  
myelitis-Antigenen, und wird zur Auffrisch-  
impfung verwendet.

Jugendliche und Erwachsene mit unbekann-  
tem oder unvollständigem Impfstatus gegen

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

Untersuchungen über den optimalen zeit-  
lichen Abstand für nachfolgende Auffrisch-  
impfungen mit REPEVAX liegen derzeit nicht  
vor.

Auffrischimpfungen gegen Diphtherie, Tet-  
anus, Pertussis und/oder Poliomyelitis sollten  
in den von den offiziellen Impfempfehlungen  
vorgeschlagenen zeitlichen Abständen er-  
folgen.

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

#### Kinder und Jugendliche

REPEVAX sollte Kindern unter 3 Jahren nicht  
verabreicht werden.

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche sollten  
die gleiche Dosis wie Erwachsene erhalten.

#### Art der Anwendung

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

REPEVAX darf nicht intravasal verabreicht  
werden. Nach dem Einstechen der Nadel ist  
durch Aspiration sicherzustellen, dass die  
Nadel kein Blutgefäß penetriert hat.

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

#### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Be- handlung bzw. vor/während der Anwen- dung des Arzneimittels

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- REPEVAX darf nicht verabreicht werden  
an Personen mit bekannter Überempfind-  
lichkeit
  - gegen Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-  
oder Poliomyelitis-Impfstoffe
  - gegen einen der sonstigen Bestand-  
teile des Impfstoffs (siehe Abschnitt 6.1)
  - gegen einen der Restbestandteile aus  
der Herstellung (Formaldehyd, Gluta-  
raldehyd, Streptomycin, Neomycin, Po-  
lymyxin B und bovines Serumalbumin),  
die in nicht nachweisbaren Spuren  
enthalten sein können
- REPEVAX sollte nicht an Personen ver-  
abreicht werden, die nach einer vorheri-  
gen Impfung mit einem pertussisantigen-  
haltigen 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 Er-  
krankungen verschoben werden. Eine  
leichte Infektion (z.B. der oberen Atem-  
wege) ist keine Gegenanzeige.

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

REPEVAX sollte nicht zur Grundimmunisie-  
rung angewendet werden.

Der Zeitabstand zwischen einer Auffrisch-  
impfung mit REPEVAX und vorangegange-  
nen Impfungen gegen Diphtherie und/oder  
Tetanus sollte grundsätzlich entsprechend  
den offiziellen Impfempfehlungen gewählt  
werden. In einer klinischen Studie mit Er-  
wachsenen konnte gezeigt werden, dass  
es keinen klinisch relevanten Unterschied in  
der Nebenwirkungsrate gibt, wenn eine Auf-  
frischimpfung mit REPEVAX im Abstand von  
mindestens 4 Wochen zu einer vorherigen  
Impfung mit einem diphtherie- und tetanus-  
antigenhaltigen Impfstoff erfolgt verglichen  
mit einer Impfung im Abstand von minde-  
stens 5 Jahren.

#### Vor der Impfung

Vor der Impfung sollte die Anamnese der zu  
impfenden Person (insbesondere hinsicht-  
lich früherer Impfungen und möglicher Ne-  
benwirkungen) erhoben werden. Bei Perso-  
nen, die nach früheren Impfungen mit ähn-  
lichen Antigenkomponenten innerhalb von  
48 Stunden schwerwiegende oder schwere  
Nebenwirkungen entwickelt haben, darf  
REPEVAX nur nach sorgfältiger Nutzen-Risi-  
ko-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 oder eine Plexus-  
brachialis-Neuritis aufgetreten ist, sollte vor  
der Verabreichung einer weiteren Dosis eine  
sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfol-  
gen.

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

Die Häufigkeit und Schwere von Nebenwir-  
kungen nach Gabe von Tetanustoxoid-Anti-  
gen wird durch die Anzahl früherer Impf-  
ungen 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 Therapie beendet oder die Krankheit  
überwunden ist. HIV-Infizierte oder Patien-  
ten, die an einer chronischen Immunschwä-  
cheerkrankung wie z.B. AIDS leiden, sollten

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

#### Hinweise zur Verabreichung

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, auch wenn dies zu verstärkten Lokalreaktionen führen kann.

Synkopen (Ohnmachtsanfälle) können in Zusammenhang mit der Verabreichung injizierbarer Impfstoffe, 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.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

Zur Anwendung während einer immunsuppressiven Therapie siehe Abschnitt 4.4.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die Wirkung von REPEVAX auf die embryofetale Entwicklung wurde nicht untersucht. Bisher wurden nach Gabe von Tetanus- und/oder Diphtherie-Impfstoffen bzw. inaktivierten Poliomyelitis-Impfstoffen während der Schwangerschaft keine teratogenen Effekte beobachtet.

Vorhandene Daten über Frauen, die in der Schwangerschaft mit REPEVAX geimpft wurden, zeigen keine unerwünschte Auswirkung auf den Fetus oder die Mutter, die auf REPEVAX zurückzuführen wäre. Die Verabreichung von REPEVAX an schwangere Frauen sollte entsprechend den offiziellen Impfpfehlungen oder nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

#### 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 und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

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

Tendenziell wurden bei Kindern ab 11 Jahren und Jugendlichen höhere Raten lokaler und systemischer Reaktionen im Vergleich zu Erwachsenen beobachtet. In beiden Altersgruppen 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, Rötung und Schwellung wurden in weniger als 1,2 % der Fälle beobachtet. Die meisten der gemeldeten Ne-

benwirkungen traten innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung auf.

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

#### b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 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.

#### c. 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 (dTTaP) abhängig zu sein, mit einem größeren Risiko nach der 4. und 5. Dosis.

#### d. 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

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

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

\* Nebenwirkung aus der Post-Marketing-Beobachtung

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

‡ Siehe Abschnitt c)

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 Müdigkeit wurden bei mehr als 10 % der Probanden im Alter von 3 bis 6 Jahren berichtet. Außerdem wurde bei mehr als 10 % der Probanden zwischen 3 und 5 Jahren über Reizbarkeit berichtet (siehe Tabelle 1).

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: J07CA02

##### Klinische Studien

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

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 DTwP-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.

In Serologie-Folgestudien erhielten Kinder, Jugendliche und Erwachsene eine Dosis

Tabelle 2: Immunantwort 4 Wochen nach der Impfung

Antigen	Kriterium	Personen ab 11 Jahren (n = 994)	Kinder von 5 bis 6 Jahren <sup>1</sup> (n = 240)	Kinder von 3 bis 5 Jahren <sup>2</sup> (n = 148)
Diphtherie	≥ 0,1 I.E./ml	92,8 %	99,4 %	100 %
Tetanus	≥ 0,1 I.E./ml <sup>3</sup>	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 %

<sup>1</sup> 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)

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

<sup>3</sup> Bestimmt mit ELISA

<sup>4</sup> 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)

Tabelle 3: 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]
<b>Poliomyelitis (SN, 1/Verd.)</b>					
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]

REPEVAX als Auffrischimpfung. Nach 5 Jahren hatten 100 % der Teilnehmer in allen Altersgruppen und 96–100 % der Kinder und Jugendlichen seroprotektive Antikörperkonzentrationen (≥ 0,01 I.E./ml) gegen Tetanus und mehr als 79 % der Erwachsenen gegen Diphtherie.

95–100 % der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen hatten seroprotektive Titer (≥ 1:8 Verdünnung) gegen alle Poliovirus-Typen (1, 2 und 3).

Die GMTs für alle Pertussisantigene blieben um ein Mehrfaches höher als vor der Impfung, was eine nachhaltige Langzeit-Persistenz bei allen Altersgruppen anzeigt.

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

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

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

## 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.

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 3

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>Pertussis (ELISA, I.E./ml)</b>					
<b>PT</b>	GMC	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>	GMC	28,5	186,7		
	95 % KI	[25,5; 31,8]	[169,6; 205,6]		
	≥ 5	–	100 %	–	–
	95 % KI		[98,9; 100]		
<b>PRN</b>	GMC	7,7	328,6		
	95 % KI	[6,7; 8,9]	[273,0; 395,6]		
	≥ 5	–	99,4 %	–	–
	95 % KI		[97,8; 99,9]		
<b>FIM 2 und 3</b>	GMC	6,1	149,6		
	95 % KI	[5,2; 7,1]	[123,6; 181,0]		
	≥ 5	–	95,8 %	–	–
	95 % KI		[93,0; 97,7]		

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

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren! Versehentlich eingefrorener Impfstoff muss vernichtet werden.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobromobutyl- oder Bromobutyl- oder Chlorobutyl-Elastomer), feststehender Kanüle sowie einem

Nadelschutz (glasähnlicher, steifer 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 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 verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Vorschriften zu beseitigen. Kanülen sollten nicht wieder mit der Schutzkappe versehen werden.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD GmbH  
Alexanderufer 3  
10117 Berlin

Tel.: +49 30 499 198-0  
Fax: +49 30 499 198-400  
E-Mail: [AMS@spmsd.com](mailto:AMS@spmsd.com)  
Internet: [www.spmsd.de](http://www.spmsd.de)

### 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

Februar 2016

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### 12. HINWEISE

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

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte 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](http://www.stiko.de).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt