

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REPEVAX®

Diphtherie-Tetanus-azellulärer 5-Komponenten Pertussis-inaktivierter Poliomyelitis-Impfstoff, mit Adjuvans.

Suspension zur Injektion in einem Fläschchen zu einer Dosis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Impfdosis (0,5 ml) enthält

arzneilich wirksame Bestandteile:

Gereinigtes Tetanus-Toxoid	mind. 20 I.E.* (5 Lf)
Gereinigtes Diphtherie-Toxoid	mind. 2 I.E.* (2 Lf)
Pertussis-Antigene	
Gereinigtes Pertussis-Toxoid (PT)	2,5 µg
Gereinigtes filamentöses Hämagglutinin (FHA)	5 µg
Gereinigte Fimbrien-Agglutino- gene 2 und 3 (FIM)	5 µg
Gereinigtes Pertactin (PRN)	3 µg

Inaktivierte Polioviren Typ 1
40 D-Antigen-Einheiten

Inaktivierte Polioviren Typ 2
8 D-Antigen-Einheiten

Inaktivierte Polioviren Typ 3
32 D-Antigen-Einheiten

Aluminiumphosphat als Adjuvans 0,33 mg
(als Aluminium angegeben)

Wirtssystem für den inaktivierten Polio-Impfstoff: Vero-Zellen

* Internationale Einheiten, untere Vertrauensgrenze (p=0,95) der nach der Methode der Ph. Eur. ermittelten Wirksamkeit

Hilfsstoffe: siehe Punkt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Trübe, weißliche Suspension zur Injektion in einem Fläschchen zu einer Dosis.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

REPEVAX® ist indiziert zur aktiven Immunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis ab dem vollendeten 3. Lebensjahr als Auffrischimpfung nach erfolgter Grundimmunisierung (siehe auch 4.2).

REPEVAX® sollte nicht zur Grundimmunisierung verwendet werden.

Die Anwendung von REPEVAX® sollte auf der Basis öffentlicher Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**Dosierung

Die Dosierung für REPEVAX® beträgt 1 x 0,5 ml für alle Altersgruppen.

REPEVAX® kann ab dem vollendeten 3. Lebensjahr verwendet werden. Die Anwendung von REPEVAX® bei Kindern zwischen 3 und 5 Jahren beruht auf Studien, in denen REPEVAX® als vierte Dosis (erste Auffrischimpfung) gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis verabreicht wurde.

Auffrischimpfungen mit REPEVAX® sollen auf der Basis öffentlicher Empfehlungen und/oder entsprechend der lokalen Praxis zur Verabreichung von Impfstoffen erfolgen, die niedrig dosiertes Diphtherie-Toxoid und Tetanus-Toxoid in Kombination mit Pertussis und Polio-Antigenen enthalten.

Personen mit unvollständiger oder fehlender Grundimmunisierung gegen Diphtherie- und Tetanus-Toxide oder Polio sollten nicht mit REPEVAX® geimpft werden. Die Impfung mit REPEVAX® ist bei Personen mit unvollständiger oder unbekannter Impfanamnese gegen Pertussis nicht kontraindiziert. Eine Auffrischreaktion ist allerdings nur bei Personen zu erwarten, deren Immunsystem entweder durch eine Impfung oder durch natürliche Infektion geprimt wurde.

Der zeitliche Abstand für wiederholte Auffrischimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus sollte auf der Basis öffentlicher Empfehlungen gewählt werden (im Allgemeinen im Abstand von 10 Jahren). Sollte dieser Zeitabstand überschritten worden sein, muss dennoch nicht neu grundimmunisiert werden.

Untersuchungen über den optimalen zeitlichen Abstand für nachfolgende Auffrischimpfungen mit REPEVAX® zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Antikörperspiegels gegen Pertussis liegen zur Zeit nicht vor. Es gibt keine Daten darüber, wie lange der Schutz gegen Pertussis nach Gabe von REPEVAX® anhält.

REPEVAX® wurde nicht an Personen mit Tetanus-verdächtigen Verletzungen untersucht und sollte im Verletzungsfall deshalb nicht zur Tetanus-Prophylaxe eingesetzt werden.

Art der Anwendung

REPEVAX® wird intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in den Deltamuskel.

Nicht intravasal oder subkutan verabreichen (zu Ausnahmen: siehe Punkt 4.4).

Vor der Injektion ist durch Aspiration zu prüfen, dass die Nadel nicht intravasal liegt.

4.3 Gegenanzeigen

REPEVAX® soll nicht angewendet werden bei Personen, die nach früherer Impfung mit Diphtherie- oder Tetanus-Toxoiden, Polioviren oder Pertussis (sowohl azellulär als auch Ganzkeim)-Antigenen eine Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt haben.

REPEVAX® soll nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Impfstoffbestandteile oder gegen sonstige Rückstände aus der Herstellung (wie Formaldehyd, Streptomycin, Neomycin oder Polymyxin B).

Die Impfung sollte bei Personen mit akuten Erkrankungen, einschließlich fiebrigen Erkrankungen, verschoben werden. Personen, die an Infekten mit subfebrilen Temperaturen wie beispielsweise leichten Infektionen der oberen Atemwege leiden, können jedoch geimpft werden.

REPEVAX® soll nicht angewendet werden bei vorangegangener Enzephalopathie unbekanntem Ursprungs innerhalb von 7 Tagen nach einer Impfung mit einem Pertussisantigen-haltigen Impfstoff oder bei vorangegangenen anderen neurologischen Komplikatio-

nen nach Impfung mit einem der in REPEVAX® enthaltenen Antigene.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Bei Personen mit Blutgerinnungsstörungen (wie z. B. Thrombozytopenie) sollte eine intramuskuläre Injektion nur mit Vorsicht verabreicht werden. Bei diesen Personen kann der Impfstoff auch tief subkutan gegeben werden; dies kann allerdings zu verstärkten Lokalreaktionen führen.

Die Immunogenität des Impfstoffes kann bei Patienten, die immunsuppressiv therapiert 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 Immunschwächekrankheit wie z. B. Aids leiden, sollten jedoch geimpft werden, auch wenn die Antikörperbildung eingeschränkt sein könnte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass REPEVAX® gleichzeitig mit Hepatitis B-Impfstoff an unterschiedlichen Extremitäten verabreicht werden kann. Mögliche Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Impfstoffen, biologischen Produkten oder anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Unter Berücksichtigung allgemein anerkannter Impfeempfehlungen gibt es jedoch keine theoretische Begründung, REPEVAX® nicht gleichzeitig mit anderen Impfstoffen oder Immunglobulinen (an unterschiedlichen Körperstellen) zu verabreichen, da REPEVAX® ein inaktivierter Impfstoff ist.

Zur Anwendung während einer immunsuppressiven Therapie: siehe Punkt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Wirkung von REPEVAX® auf die embryo-fötale Entwicklung wurde nicht untersucht. Bisher wurden nach Gabe von Diphtherie- und/oder Tetanustoxoid-haltigen Impfstoffen bzw. inaktivierten Poliomyelitis-Impfstoffen während der Schwangerschaft keine teratogenen Effekte beobachtet. Trotzdem wird die Anwendung von REPEVAX® während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Vorzugsweise sollte auch eine Verabreichung während der Stillzeit unterbleiben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sind unwahrscheinlich.

4.8 NebenwirkungenHeranwachsende und Erwachsene (994 Personen)

In klinischen Studien an Heranwachsenden und Erwachsenen wurden nach Gabe von REPEVAX® folgende Nebenwirkungen in den ersten 24 Stunden nach Impfung am häufigsten beobachtet:

Sehr häufig (> 10 %):

Schmerz, Rötung und Schwellung am Injektionsort; Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Schüttelfrost, Myalgien, Arthralgien bzw. Gelenkschwellungen

Häufig (1–10 %):

Fieber, Durchfall, Erbrechen

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

Verzögerte lokale Nebenwirkungen (die erst 3 bis 14 Tage nach der Impfung auftraten oder sich verstärkten) wie beispielsweise Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung wurden bei weniger als 1,2 % der Impflinge beobachtet.

Kinder zwischen 5 und 6 Jahren (240 Personen)

In einer klinischen Studie wurden Kinder im Alter von 3, 5 und 12 Monaten mit einem Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff ohne zusätzliche Dosis im 2. Lebensjahr immunisiert. Diese Kinder erhielten REPEVAX® im Alter von 5–6 Jahren. In den ersten 24 Stunden nach der Impfung wurden folgende Nebenwirkungen am häufigsten berichtet:

Sehr häufig (> 10 %):

Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle, Müdigkeit

Häufig (1–10 %):

Rötung und Jucken an der Injektionsstelle, Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$

Gelegentlich (0,1–1 %):

Durchfall, Erbrechen

Die Rate allgemeiner Nebenwirkungen zwischen dem 1. und 10. Tag nach der Impfung war gering; nur Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) und Müdigkeit wurden in > 10 % der Fälle berichtet. Eine vorübergehende starke Schwellung des Oberarmes wurde in < 1 % beobachtet.

Kinder zwischen 3 und 5 Jahren (150 Personen)

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 zweiten Lebensjahr erhalten hatten, erhielten zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr eine Dosis REPEVAX®. Innerhalb der ersten 7 Tage wurden am häufigsten folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Sehr häufig (> 10 %):

Schmerzen am Injektionsort, Rötung und Schwellung; Müdigkeit, Körpertemperatur $\geq 37,5^\circ\text{C}$, Reizbarkeit

Häufig (1–10 %):

Hämatome sowie entzündliche Hautreaktionen am Injektionsort; Durchfall; Erbrechen; Ausschlag

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis. (J 07CA)

Die Immunantwort von Erwachsenen, Heranwachsenden und Kindern einen Monat nach Verabreichung von REPEVAX® kann der folgenden Tabelle entnommen werden:

Immunantwort 4 Wochen nach der Impfung

Antigen	Kriterium	Erwachsene und Heranwachsende ¹ (n = 994)	Kinder zwischen 5 und 6 Jahren ² (n = 240)	Kinder zwischen 3 und 5 Jahren ³ (n = 148)
Diphtherie	$\geq 0,1$ IU/ml	92,8 %	99,4 %	100 %
Tetanus	$\geq 0,1$ IU/ml ⁴	100 %	99,5 %	100 %
Pertussis				
PT	≥ 5 EU ⁵ /ml	99,7 %	91,2 %	99,3 %
FHA	≥ 5 EU ⁵ /ml	99,9 %	99,1 %	99,3 %
PRN	≥ 5 EU ⁵ /ml	99,6 %	100 %	100 %
FIM	≥ 5 EU ⁵ /ml	99,8 %	99,5 %	100 %
Polio 1	$\geq 1 : 8$ Verdünnung	99,9 %	100 %	100 %
Polio 2	$\geq 1 : 8$ Verdünnung	100 %	100 %	100 %
Polio 3	$\geq 1 : 8$ Verdünnung	100 %	100 %	100 %

¹ ab dem 10. Lebensjahr

² Nach Grundimmunisierung im 3. und 5. Lebensmonat sowie einer Auffrischimpfung im 12. Lebensmonat mit einem Diphtherie-, Tetanus-, azellulärem Pertussisimpfstoff (DTaP)

³ Nach Grundimmunisierung im 2., 3., und 4. Lebensmonat mit einem Diphtherie-, Tetanus-, Ganzkeimpertussis-Impfstoff (DTwP)

⁴ Bestimmt mit ELISA

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

Die in diesen Studien für REPEVAX® für Erwachsene und Heranwachsende nachgewiesene Sicherheit und Immunogenität sind vergleichbar mit denen nach einer Auffrischimpfung mit einer Dosis eines zugelassenen Td- oder Td-IPV-Adsorbat-Impfstoffes mit dem gleichen Gehalt an Tetanus- und Diphtherie-Toxoiden bzw. inaktivierten Polioviren der Typen 1, 2 und 3.

Die geringere Immunantwort auf Diphtherie-Toxoid ist vermutlich auf die Teilnahme von Teilnehmern mit ungeklärter oder unvollständiger Immunisierung zurückzuführen.

Serologische Korrelate für einen ausreichenden Schutz gegen Pertussis wurden bisher nicht etabliert. In zwei getrennten Pertussis-Effektivitäts-Studien, die zwischen 1992 und 1996 in Schweden durchgeführt wurden, erbrachte die Grundimmunisierung mit DTaP-Impfstoffen von Aventis Pasteur für das Säuglingsalter eine Schutzwirkung von 85 % gegen Pertussis. Im Vergleich zu diesen Daten ist für REPEVAX® eine schützende Immunantwort anzunehmen.

Die Schutzraten 3 Jahre nach der Verabreichung von REPEVAX® bei Erwachsenen und Heranwachsenden sind der nebenstehenden Tabelle zu entnehmen:

Antigen	Kriterium	Erwachsene und Heranwachsende* (n = 251)
Diphtherie	$\geq 0,01$ IU/ml	95,6 %
Tetanus	$\geq 0,01$ IU/ml**	100 %
Pertussis		
PT	≥ 5 EU/ml	96,8 %
FHA	≥ 5 EU/ml	100,0 %
PRN	≥ 5 EU/ml	100,0 %
FIM	≥ 5 EU/ml	98,0 %
Polio 1	$\geq 1 : 8$ Verdünnung	100 %
Polio 2	$\geq 1 : 8$ Verdünnung	100 %
Polio 3	$\geq 1 : 8$ Verdünnung	100 %

* ab dem 10. Lebensjahr

** bestimmt mit ELISA

Derzeit gibt es keine Daten über die Höhe von Antikörpertitern gegen die in REPEVAX® enthaltenen Antigene bei Kindern ab der 5. Woche nach Impfung. Diese Daten werden in aktuell durchgeführten Studien gesammelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurden keine spezifischen Risiken identifiziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Hilfsstoffe**

2-Phenoxyethanol als Konservierungsmittel
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

REPEVAX® darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Ablauf des auf dem Behältnis und der Faltschachtel angegebenen Verfalldatums darf der Impfstoff nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Lagerung bei +2°C bis +8°C (im Kühlschrank).

Nicht einfrieren. Versehentlich eingefrorener Impfstoff muss vernichtet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzel-Impfdosis zu 0,5 ml in einem Fläschchen aus Glas Typ I mit Elastomer-Stopfen und Aluminium Flipp-off-Verschluss.

Packungsgrößen:**Packungen mit**

- 1 Fläschchen (mit oder ohne beige packte Plastikspritze und 2 Kanülen)
- 5 Fläschchen
- 10 Fläschchen
- 20 Fläschchen

Nicht alle zugelassenen Packungsgrößen und Handelsformen müssen erhältlich sein.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff ist eine trübe weißliche Suspension, die während der Lagerung sedimentieren kann. Das Fläschchen vor Gebrauch gut schütteln, um vor der Entnahme eine homogene Suspension zu erhalten.

Parenteral zu verabreichende biologische Präparate sollten visuell auf Fremdpartikel und/oder Verfärbungen untersucht werden, bevor sie verabreicht werden; gegebenenfalls muss der Impfstoff vernichtet werden. Nicht gebrauchter Impfstoff oder Restmaterial ist gemäß lokalen Vorschriften zu vernichten.

7. ZULASSUNGSINHABER

Aventis Pasteur MSD GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 1
69181 Leimen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.02354.01.2

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

2. November 2001

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2003

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE**Dokumentation der Impfung**

Alle Impfungen und Immunglobulin-Gaben müssen vom Impfarzt mit Chargen-Bezeichnung, Handelsnamen, dem Impfdatum sowie der Angabe der Krankheiten, gegen die geimpft wurde, in den Patientenakten und im Internationalen Impfausweis eingetragen werden. Nur ein komplett durchgeführtes Impfprogramm führt zu einem optimalen Impfschutz.

Sonstige Hinweise

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Gegenanzeige angesehen werden. Dazu gehören zum Beispiel:

- banale Infekte, auch wenn sie mit erhöhter Körpertemperatur ($\leq 38,5^\circ\text{C}$) einhergehen
- ein möglicher Kontakt des Impflings zu Personen mit ansteckenden Krankheiten
- Krampfanfälle in der Familie
- Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte des Impflings
- Ekzem u. a. Hauterkrankungen oder -infektionen
- Behandlung mit Antibiotika oder mit Kortison-haltigen Medikamenten (auch Cremes, Salben etc.)
- Schwangerschaft der Mutter des Impflings
- angeborene oder erworbene Immundefekte
- chronische Erkrankungen sowie nicht fortschreitende Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Notwendige Impfungen sollen auch bei Personen mit chronischen Erkrankungen durchgeführt werden, da diese Personen durch Krankheiten, die durch Impfungen vermeidbar sind, besonders gefährdet sind. Personen mit chronischen Erkrankungen sollen über den Nutzen der Impfung im Vergleich zum Risiko der Krankheit aufgeklärt werden. Es liegen keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, dass eventuell zeitgleich mit der Impfung auftretende Krankheitsschübe ursächlich durch eine Impfung bedingt sein können.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf