

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COVAXIS
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Diphtherie-Tetanus-Pertussis(azellulär, aus
Komponenten)-Adsorbat-Impfstoff (reduzier-
ter Antigen-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-Agglutino- gene 2 und 3	5 Mikrogramm
Adsorbiert an	
Aluminium- phosphat	1,5 mg (0,33 mg Aluminium)

* Untere Vertrauensgrenze (p = 0,95) der
Wirksamkeit, gemessen entsprechend der
im Europäischen Arzneibuch beschriebenen
Methode.

Dieser Impfstoff kann Spuren von Formalde-
hyd und Glutaraldehyd enthalten, die wäh-
rend des Herstellungsprozesses verwendet
werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.
COVAXIS ist eine weißlich trübe Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- COVAXIS wird angewendet:
- zur aktiven Immunisierung gegen Diph-
therie, Tetanus und Pertussis bei Perso-
nen ab 4 Jahren als Auffrischimpfung
nach abgeschlossener Grundimmunisie-
rung,
 - zum passiven Schutz vor Pertussis im
frühen Säuglingsalter nach der mütter-
lichen Immunisierung während der
Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.2,
4.4, 4.6 und 5.1).

COVAXIS sollte entsprechend den offiziel-
len Impfpfehlungen angewandt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die einmalige Verabreichung einer Dosis
(0,5 ml) wird für alle Altersgruppen, bei
denen der Impfstoff angewendet werden
kann, empfohlen.

Personen ohne oder mit unvollständiger
Grundimmunisierung gegen Diphtherie-
und Tetanus-Toxide sollten nicht mit
COVAXIS geimpft werden.

Bei unvollständiger oder unbekannter Impf-
anamnese gegen Pertussis ist die Impfung
mit COVAXIS möglich. Eine Auffrischreak-

tion ist allerdings nur bei Personen zu er-
warten, deren Immunsystem bereits zuvor
durch Impfung oder natürliche Infektion ak-
tiviert wurde.

COVAXIS 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 COVAXIS zur Tetanusprophylaxe zeitgleich mit Tetanus-Im-
munglobulin oder allein entsprechend den
offiziellen Impfpfehlungen verabreicht
werden.

COVAXIS kann Schwangeren während des
zweiten und dritten Trimenons verabreicht
werden, um Säuglinge passiv vor Pertussis
zu schützen (siehe Abschnitte 4.1, 4.4, 4.6
und 5.1).

Art der Anwendung

Eine Impfdosis (0,5 ml) COVAXIS wird in-
tramuskulär, vorzugsweise in den Delta-
muskel, verabreicht.

COVAXIS sollte nicht intraglutäal, intrader-
mal oder subkutan verabreicht werden (in
Ausnahmefällen kann der Impfstoff sub-
kutan verabreicht werden, siehe Ab-
schnitt 4.4).

*Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Hand-
habung bzw. vor/während der Anwendung
des Arzneimittels*

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

4.3 Gegenanzeigen

- COVAXIS darf nicht verabreicht werden an
Personen mit bekannter Überempfindlichkeit
– gegen Diphtherie-, Tetanus- oder Per-
tussis-Impfstoffe;
– gegen einen der sonstigen Bestandteile
des Impfstoffs (siehe Abschnitt 6.1);
– gegen einen der Restbestandteile aus
der Herstellung (Formaldehyd, Glutaral-
dehyd), die in nicht mehr bestimmbar
Spuren vorhanden sein können.

COVAXIS sollte nicht an Personen verab-
reicht 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 COVAXIS bei Personen mit
akuten, schweren, fieberhaften Erkrankun-
gen verschoben werden. Eine leichte Infek-
tion ist keine Gegenanzeige.

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

COVAXIS sollte nicht zur Grundimmunisie-
rung angewendet werden.

Der Zeitabstand zwischen einer Auffrisch-
impfung mit COVAXIS und vorangegan-
genen Impfungen gegen Diphtherie und/oder
Tetanus sollte im Allgemeinen entspre-
chend den offiziellen Impfpfehlungen
bestimmt werden. In einer klinischen Studie
konnte gezeigt werden, dass es keinen kli-
nisch relevanten Unterschied in der Neben-
wirkungsrate zwischen der Verabreichung
einer Auffrischimpfung mit einem tetanus-,
diphtherie- und pertussisantigenhaltigen Impf-

stoff im Abstand von 4 Wochen zu einer
vorherigen Impfung mit einem diphtherie-
und tetanusantigenhaltigen Impfstoff im
Vergleich zu einem Abstand von mindes-
tens 5 Jahren gibt.

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
ähnlichen Antigenkomponenten innerhalb
von 48 Stunden schwere Nebenwirkungen
entwickelt haben, darf COVAXIS nur nach
sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung an-
gewendet werden.

Wie bei allen Impfungen sollten geeignete
Mittel zur Behandlung und Überwachung
von seltenen anaphylaktischen Reaktionen
nach Gabe des Impfstoffs unmittelbar be-
reitstehen.

Wenn nach einer früheren Verabreichung
eines tetanustoxoidhaltigen Impfstoffs ein
Guillain-Barré-Syndrom innerhalb von 6 Wo-
chen aufgetreten ist, sollte die Entschei-
dung, einen tetanustoxoidhaltigen Impfstoff,
einschließlich COVAXIS, zu verabrei-
chen, auf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-
Abwägung basieren.

Personen, die an progressiven neurologi-
schen Erkrankungen, unkontrollierten epi-
leptischen Anfällen oder progressiver Enze-
phalopathie leiden, sollten nur dann mit
COVAXIS geimpft werden, wenn eine medi-
zinische Behandlung in die Wege geleitet
wurde und sich der Zustand stabilisiert hat.

Die Immunogenität des Impfstoffs kann bei
Patienten, die immunsuppressiv behandelt
werden oder an einer Immunschwäche
leiden, eingeschränkt sein. Wenn möglich
sollte die Impfung verschoben werden, bis
die Therapie beendet oder die Krankheit
überwunden ist. HIV-Infizierte oder Patien-
ten, die an einer chronischen Immunschwä-
chekrankheit, wie z. B. Aids leiden,
sollten jedoch geimpft werden, auch wenn
die Antikörperbildung eingeschränkt sein
könnte.

Hinweise zur Verabreichung

Nicht intravasal oder intradermal verabrei-
chen.

Intramuskuläre Injektionen sollten Perso-
nen, die mit Antikoagulanzen behandelt
werden oder an Blutgerinnungsstörungen
leiden, nur mit Vorsicht verabreicht werden,
da es zu Blutungen kommen kann. Diesen
Personen kann der Impfstoff auch tief sub-
kutan gegeben werden, obwohl dies zu
verstärkten Lokalreaktionen führen kann.

Synkope (Ohnmacht) kann nach oder auch
vor der Verabreichung von injizierbaren
Impfstoffen, einschließlich COVAXIS, auf-
treten. Im Vorfeld sollten Maßnahmen er-
griffen werden, um Verletzungen durch die
Ohnmacht zu verhindern.

Sonstige Hinweise

Wie bei anderen Impfstoffen auch sind
nach Impfung mit COVAXIS möglicher-
weise nicht alle geimpften Personen voll-
ständig geschützt.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass mütterliche Antikörper die Stärke der Immunantwort auf einige Impfstoffe bei Säuglingen reduzieren können, deren Mütter mit COVAXiS während der Schwangerschaft geimpft wurden. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

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

Ergebnisse aus klinischen Studien zur zeitgleichen Verabreichung mit anderen Impfstoffen zeigen, dass folgende Impfstoffe zeitgleich mit COVAXiS verabreicht werden können: inaktivierter Grippe-Impfstoff, Hepatitis-B-Impfstoff, inaktivierter oder oraler Poliomyelitis-Impfstoff und rekombinanter humaner Papillomvirus-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.8). Die Verabreichung sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen erfolgen.

Bei zeitgleicher Verabreichung parenteral anzuwendender Impfstoffe müssen die Injektionen in unterschiedliche Extremitäten erfolgen. Mögliche Wechselwirkungen bei zeitgleicher Verabreichung mit anderen Impfstoffen, biologischen Produkten oder anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Da COVAXiS ein inaktivierter Impfstoff ist, darf er in Übereinstimmung mit allgemein anerkannten Impfempfehlungen zeitgleich mit anderen Impfstoffen oder Immunglobulinen an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden.

Zur Anwendung während einer immunsuppressiven Therapie siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sicherheitsdaten aus 4 randomisierten, kontrollierten Studien (310 Schwangerschafts-Outcomes), 2 prospektiven Beobachtungsstudien (2.670 Schwangerschafts-Outcomes), 4 retrospektiven Beobachtungsstudien (81.701 Schwangerschafts-Outcomes) und aus passiver Beobachtung von Frauen, denen COVAXiS oder REPEVAX (Tdap-IPV; mit der Tdap-Komponente von COVAXiS) 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 COVAXiS während jeglicher Trimenons dem Fötus schadet. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung sollte erfolgen, wenn COVAXiS während der Schwangerschaft verabreicht werden soll.

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

Begrenzte klinische Daten haben eine Beeinträchtigung der Immunantwort auf andere Antigene (z. B. Diphtherie, Tetanus, Polio, Pneumokokken, Meningokokken) bei Säuglingen gezeigt, deren Mütter mit COVAXiS während der Schwangerschaft geimpft wurden. Allerdings blieb die Antikörperkonzentration in den meisten Fällen oberhalb der Schwellenwerte, die als schützend gelten. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Stillzeit

Ob die Wirkstoffe von COVAXiS beim Menschen in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass bei Kaninchen Antikörper gegen die im Impfstoff enthaltenen Antigene während des Säugens auf den Nachwuchs übertragen werden. Zwei Untersuchungen zur Auswirkung von impfinduzierten, durch Muttermilch übertragenen Antikörpern haben bei Kaninchen keine schädlichen Wirkungen auf die postnatale Entwicklung des Kaninchennachwuchses ergeben.

Die Auswirkungen einer Impfung von Müttern mit COVAXiS auf deren gestillte Kinder wurden jedoch nicht untersucht. Da COVAXiS inaktiviert ist, ist jegliches Risiko für den Säugling unwahrscheinlich. Vor der Impfung von stillenden Müttern sollte daher eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit COVAXiS durchgeführt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. COVAXiS hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In klinischen Studien wurden insgesamt 4.546 Probanden mit COVAXiS geimpft, eingeschlossen waren 298 Kinder (4 bis 6 Jahre), 1.313 Jugendliche (11 bis 17 Jahre) und 2.935 Erwachsene (18 bis 64 Jahre). Am häufigsten wurde nach der Impfung über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Rötung und Schwellung) berichtet, die bei 21 bis 78 % der geimpften Personen auftraten, sowie über Kopfschmerz und Müdigkeit, die bei 16 bis 44 % der geimpften Personen auftraten. Diese Symptome waren üblicherweise leicht, traten innerhalb von 48 Stunden nach Impfung auf und bildeten sich spontan und ohne bleibende Folgen zurück.

In einer klinischen Studie mit 1.042 gesunden männlichen und weiblichen Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren wurde die Verträglichkeit geprüft. Zeitgleich mit dem quadrivalenten humanen Papillomvirus-Impfstoff gegen die Virustypen 6/11/16/18 (Gardasil) erhielten die Probanden eine Do-

sis COVAXiS und eine Dosis quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serotypen A, C, Y und W135. Das Verträglichkeitsprofil in der Gruppe mit zeitgleicher Verabreichung war ähnlich dem in der Gruppe mit nicht zeitgleicher Verabreichung. In der Gruppe mit zeitgleicher Verabreichung wurden an der Injektionsstelle von Gardasil häufiger Schwellungen beobachtet, an der Injektionsstelle von COVAXiS traten häufiger Blutergüsse und Schmerz auf. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen mit zeitgleicher und nicht zeitgleicher Verabreichung betrafen weniger als 7 %, und der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer als leicht bis mittelschwer angegeben.

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)
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

In Tabelle 1 auf Seite 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien beobachtet wurden; daneben enthält Tabelle 1 weitere Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung von COVAXiS weltweit spontan gemeldet wurden (Post-Marketing-Beobachtung). 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Großflächige Reaktionen an der Injektionsstelle (> 50 mm), einschließlich ausgeprägter Schwellung der Extremität, die sich von der Injektionsstelle über ein oder beide benachbarte Gelenke ausdehnt, wurden nach Verabreichung von COVAXiS bei Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet. Diese Reaktionen treten in der Regel 24 bis 72 Stunden nach Gabe des Impfstoffs auf und können mit Erythem, Wärme, Druckempfindlichkeit oder Schmerz an der Injektionsstelle einhergehen; die Symptome bilden sich spontan nach 3 bis 5 Tagen zurück.

Kinder und Jugendliche

Das in Tabelle 1 dargestellte Verträglichkeitsprofil von COVAXiS enthält Daten aus einer klinischen Studie mit 298 Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren, die zuvor im Alter von ca. 2, 4, 6 und 18 Monaten insgesamt 4 Dosen (einschließlich der Grundimmunisierung) eines DTaP-IPV-Impfstoffs, kombiniert mit Hib, erhalten hatten. In dieser klinischen Studie waren die häufigsten innerhalb von 14 Tagen nach Impfung gemeldeten

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung (weltweit)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Kinder (4 bis 6 Jahre)	Jugendliche (11 bis 17 Jahre)	Erwachsene (18 bis 64 Jahre)
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktion (anaphylaktische Reaktion) (Angioödem, Ödem, Ausschlag, Hypotonie)*		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie (Appetitlosigkeit)		
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz		
	Nicht bekannt	Parästhesie*, Hypästhesie*, Guillain-Barré-Syndrom*, Plexus-brachialis-Neuritis*, Gesichtslähmung*, Krampfanfall*, Synkope*, Myelitis*		
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Myokarditis*		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö	Diarrhö, Übelkeit	Diarrhö
	Häufig	Übelkeit, Erbrechen	Erbrechen	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag		
	Nicht bekannt	Pruritus*, Urtikaria*		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig		Generalisierter Muskelschmerz oder Muskelschwäche, Arthralgie oder Gelenkschwellung	Generalisierter Muskelschmerz oder Muskelschwäche
	Häufig	Generalisierter Muskelschmerz oder Muskelschwäche, Arthralgie oder Gelenkschwellung		Arthralgie oder Gelenkschwellung
	Nicht bekannt	Myositis*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit, Abgeschlagenheit	Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Krankheitsgefühl, Schüttelfrost	Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Krankheitsgefühl
		Schmerz an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle		
	Häufig	Fieber, Schüttelfrost, axilläre Lymphadenopathie	Fieber, axilläre Lymphadenopathie	Fieber, Schüttelfrost, axilläre Lymphadenopathie
	Nicht bekannt	Bluterguss an der Injektionsstelle*, steriler Abszess an der Injektionsstelle*		

*Nebenwirkungen nach Markteinführung

Nebenwirkungen Schmerz an der Injektionsstelle (39,6 % der Studienteilnehmer) und Müdigkeit (31,5 % der Studienteilnehmer).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59 63225 Langen Tel.: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pertussis, gereinigtes Antigen, kombiniert mit Toxoiden, ATC-Code: J07AJ52.

Klinische Studien

In Tabelle 2 sind die Immunantworten, gemessen einen Monat nach Impfung mit COVAXIS bei 265 Kindern, 527 Jugendlichen und 743 Erwachsenen, aufgeführt.

Die Sicherheit und Immunogenität von COVAXIS bei Erwachsenen und Jugendlichen sind vergleichbar mit denen nach einer Dosis eines adsorbierten Diphtherie-Tetanus-Impfstoffs für Erwachsene (Td) mit dem gleichen Gehalt von Tetanus- und Diphtherie-Toxoiden.

Es wurde bisher kein serologisches Korrelat für die Schutzwirkung gegen Pertussis etabliert. In einer Pertussis-Wirksamkeitsstudie, die zwischen 1992 und 1996 in Schweden durchgeführt wurde, ergab die Grundimmunisierung mit pädiatrischem Diphtherie-Tetanus-Pertussis(azellulär)-Impfstoff (DTaP) von Sanofi Pasteur eine Schutzwirkung von 85 % gegen Pertussis. Aufgrund des Vergleichs mit diesen Daten ist anzunehmen, dass COVAXIS eine schützende Immunantwort induziert. Die Antikörperkonzentrationen gegen alle Pertussis-Antigene waren nach einer Auffrischimpfung mit COVAXIS bei Jugendlichen und Erwachsenen höher als die von Teilnehmern an einer Haushaltkontaktstudie, die im

Tabelle 2: Immunantwort von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen einen Monat nach Impfung mit COVAXIS

Antigen	Immunantwort	Kinder (4 bis 6 Jahre) 265 Personen %	Jugendliche (11 bis 17 Jahre) 527 Personen %	Erwachsene (18 bis 64 Jahre) 743 Personen %
Diphtherie-Toxoid	≥ 0,1 I. E./ml	100,0	99,8	94,1
Tetanus-Toxoid	≥ 0,1 I. E./ml	100,0	100,0	100,0
Pertussis-Toxoid	Immunantwort nach Booster [§]	91,9	92,0	84,4
Filamentöses Hämagglutinin		88,1	85,6	82,7
Pertactin		94,6	94,5	93,8
Fimbrien Typen 2 und 3		94,3	94,9	85,9

[§] Bei Kindern zwischen 4 und 6 Jahren, die zuvor mit DTaP (Diphtherie-Toxoid [Kinderdosierung], Tetanus-Toxoid und azellulärer Pertussis-Impfstoff) im Alter von 2, 4, 6 und 18 Monaten grundimmunisiert wurden, wird eine Immunantwort nach Auffrischimpfung definiert als vierfacher Anstieg der Anti-Pertussis-Antikörperkonzentration.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen wird eine Immunantwort nach Auffrischimpfung definiert als Anstieg der Anti-Pertussis-Antikörperkonzentration nach Impfung:

- als zweifacher Anstieg bei Probanden mit einer hohen Antikörperkonzentration vor der Impfung,
- als vierfacher Anstieg bei Probanden mit niedriger Antikörperkonzentration vor der Impfung.

Tabelle 3: Verhältnis der mittleren Pertussis-Antikörperkonzentrationen (GMCs)¹ einen Monat nach einer Dosis COVAXiS bei Jugendlichen und Erwachsenen verglichen mit den GMCs¹ einen Monat nach Grundimmunisierung mit DTaP bei Säuglingen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten (schwedische Wirksamkeitsstudie)

	Jugendliche	Erwachsene
	Verhältnis COVAXiS ² /DTaP ³ GMCs (95% KI)	Verhältnis COVAXiS ⁴ /DTaP ³ GMCs (95% KI)
Anti-PT	3,6 (2,8; 4,5) ⁵	2,1 (1,6; 2,7) ⁵
Anti-FHA	5,4 (4,5; 6,5) ⁵	4,8 (3,9; 5,9) ⁵
Anti-PRN	3,2 (2,5; 4,1) ⁵	3,2 (2,3; 4,4) ⁵
Anti-FIM	5,3 (3,9; 7,1) ⁵	2,5 (1,8; 3,5) ⁵

¹ Antikörper-GMCs (= geometrische Mittelwerte der Antikörperkonzentrationen), gemessen in ELISA-Einheiten, für Säuglinge, Jugendliche und Erwachsene getrennt berechnet.
² N = 524 bis 526, Anzahl von Jugendlichen in der Per-Protokoll-Gruppe, für die Daten mit COVAXiS zur Verfügung stehen.
³ N = 80, Anzahl von Säuglingen, die DTaP-Impfstoff im Alter von 2, 4 und 6 Monaten erhielten und für die Daten nach der dritten Dosis zur Verfügung stehen (Serum-Proben aus der schwedischen Wirksamkeitsstudie, die zeitgleich mit Proben aus der klinischen Studie Td506 untersucht wurden).
⁴ N = 741, Anzahl von Erwachsenen in der Per-Protokoll-Gruppe, für die Daten mit COVAXiS zur Verfügung stehen.
⁵ GMCs nach Gabe von COVAXiS waren nicht niedriger als GMCs nach Gabe von DTaP-Impfstoffen (untere Grenze 95% KI des Verhältnisses der GMCs nach Gabe von COVAXiS geteilt durch DTaP > 0,67).

Rahmen der oben genannten Wirksamkeitsstudie durchgeführt wurde.

Siehe Tabelle 3.

Antikörperpersistenz

Bei Personen, die zuvor eine einzige Dosis COVAXiS als Auffrischimpfung erhalten hatten, wurden serologische Langzeitdaten nach 3, 5 und 10 Jahren erfasst. Die Persistenz der Seroprotektion gegen Diphtherie und Tetanus und die Seropositivität gegen Pertussis ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

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 Pertussisantigene. (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 den Serologie-Langzeitdaten und den Daten zur mehrmaligen Impfung kann COVAXiS anstelle eines dT-Impfstoffs verwendet werden, um zusätzlich zu dem Schutz vor Diphtherie und Tetanus auch den Schutz vor Pertussis aufzufrischen.

Passiver Schutz von Neugeborenen und Säuglingen vor Pertussis

Basierend auf Erkenntnissen aus mehreren Studien zur Verabreichung von COVAXiS und REPEVAX an Schwangere, hauptsächlich während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft:

- sind Pertussis-Antikörperreaktionen bei Schwangeren im Allgemeinen ähnlich denen von nicht schwangeren Frauen,
- persistieren mütterliche Antikörper, die gegen Pertussis-Antigene gerichtet sind, 2 bis 4 Monate nach der Geburt und können mit der Verringerung (*Blunting*) der kindlichen Immunantwort bei aktiver Immunisierung gegen Pertussis zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4),
- wird die Wirksamkeit der mütterlichen Immunisierung gegen Pertussis in den ersten drei Lebensmonaten auf > 90% eingeschätzt.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung von pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

Tabelle 4: Persistenz der Seroprotektions-/Seropositivitätsraten bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach 3, 5 und 10 Jahren, die zuvor eine Dosis COVAXiS erhalten hatten (PPI-Gruppe¹)

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

N = Anzahl Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten; SN: Seroneutralisation; ELISA: enzymgekoppelter Immunoassay

¹ In Frage kommende Studienteilnehmer, für die Immunogenitätsdaten für mindestens ein Antigen zum spezifizierten Zeitpunkt verfügbar waren.

² Alter, in dem die Studienteilnehmer eine Dosis COVAXiS erhalten haben.

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

Tabelle 5: Wirksamkeit des Impfstoffs (vaccine effectiveness, VE) gegen Pertussis bei Säuglingen, deren Mütter mit COVAXIS oder REPEVAX während der Schwangerschaft geimpft wurden. Drei retrospektive Studien.

Ort	Impfstoff	VE (95 %-KI)	VE-Schätzungsmethode	Säugling – Nachverfolgungszeitraum
UK	REPEVAX	93 % (81; 97)	ungepaarte Fallkontrolle	3 Monate
US	COVAXIS*	91,4 % (19,5; 99,1)	Kohorten-Regressionsmodell	2 Monate
UK	REPEVAX	93 % (89; 95)	Screening (Fallberichte)	3 Monate

*Über 80 % Tdap wurde in der Studie verwendet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Toxizität in Schwangerschaft, embryo-fetaler Entwicklung, Geburt und postnataler Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phenoxyethanol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Impfstoffe, die versehentlich falsch gelagert oder eingefroren wurden, sind zu verwerfen.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Elastomer), ohne Kanüle, mit einer Verschlusskappe (Kautschukmischung) – Packungsgrößen 1 x 1 und 10 x 1 Fertigspritze. 0,5 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Elastomer), mit einer Verschlusskappe (Kautschukmischung) und 1 oder 2 beige-packten Kanülen – Packungsgrößen 1 x 1 und 10 x 1 Fertigspritze.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur 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 gleichförmige, 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.

Die Kanüle wird zur Sicherung mit einer Viertelumdrehung (90°) fest auf die Fertigspritze aufgesetzt.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Kanülen sollten nicht wieder mit der Schutzkappe versehen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.02159.01.2

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. HINWEISE

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

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010
Telefax: 0800 54 54 011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt