

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Covaxis
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Diphtherie-Tetanus-Pertussis(azellulär, aus
Komponenten)-Adsorbat-Impfstoff – (redu-
zierter Antigengehalt)

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 Typen 2 und 3	5 Mikrogramm

Adsorbiert an
Aluminiumphosphat 1,5 mg (0,33 mg Al³⁺)

* Untere Vertrauensgrenze ($p = 0,95$) der Wirk-
samkeit, 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 trübe, weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Covaxis (Tdap) wird angewendet:

- zur aktiven Immunisierung gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis bei Personen ab 4 Jahren als Auffrischimpfung nach abgeschlossener 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).

Covaxis sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen angewandt werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Eine Einzelinjektion einer Dosis (0,5 ml) wird für alle zugelassenen Altersgruppen empfohlen.

Jugendliche und Erwachsene mit unbekanntem oder unvollständigem Impfstatus gegen Diphtherie oder Tetanus können mit einer Dosis Covaxis als Teil einer Impfserie geimpft werden, um einen Impfschutz gegen Pertussis 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 offiziellen Impfeempfehlungen erfolgen.

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 Tetanus-Prophylaxe zeitgleich mit Tetanus-Immunglobulin oder allein entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen verabreicht werden.

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

Art der Anwendung

Eine Einzelinjektion einer Dosis (0,5 ml) Covaxis wird intramuskulär, vorzugsweise in den Deltamuskel, verabreicht.

Covaxis 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 Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Covaxis darf nicht an Personen verabreicht werden mit bekannter Überempfindlichkeit

- gegen Diphtherie-, Tetanus- oder Pertussis-Impfstoffe,
- gegen einen der sonstigen Bestandteile des Impfstoffs (siehe Abschnitt 6.1),
- gegen Rückstände aus der Herstellung (Formaldehyd, Glutaraldehyd), welche in nicht nachweisbaren Spuren im Impfstoff enthalten sein können.

Covaxis soll nicht an Personen verabreicht werden, die nach einer vorherigen Impfung mit einem pertussisantigenhaltigen Impfstoff innerhalb von 7 Tagen an einer Enzephalopathie unbekanntes Ursprungs erkrankten.

Wie bei anderen Impfstoffen auch sollte die Impfung mit Covaxis bei Personen mit akuten, schweren, fieberhaften Erkrankungen verschoben werden. Eine leichte Infektion ist keine Gegenanzeige.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Covaxis sollte nicht zur Grundimmunisierung angewendet werden.

Der Zeitabstand zwischen einer Auffrischimpfung mit Covaxis und vorangegangenen Auffrischimpfungen gegen Diphtherie und/oder Tetanus sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen erfolgen. Klinische Daten zeigten keinen klinisch relevanten Unterschied in den Nebenwirkungsraten zwischen der Verabreichung einer Auffrischimpfung mit einem tetanus-, diphtherie- und pertussisantigenhaltigen Impfstoff im Abstand von 4 Wochen zu einer vorherigen Impfung mit einem diphtherie- und tetanus-

antigenhaltigen Impfstoff im Vergleich zu einem 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 schwere Nebenwirkungen entwickelt haben, darf Covaxis nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfungen sollten geeignete Mittel zur Überwachung und Behandlung von seltenen anaphylaktischen Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs unmittelbar 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 Covaxis, zu verabreichen, auf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Personen, die an progressiven neurologischen Erkrankungen, unkontrollierter Epilepsie oder progressiver Enzephalopathie leiden, sollten nur dann mit Covaxis geimpft werden, wenn eine medizinische Behandlung in die Wege geleitet wurde und sich der Zustand stabilisiert hat.

Die Immunogenität des Impfstoffs kann bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie oder Immunschwäche eingeschränkt sein. Wenn möglich, sollte die Impfung verschoben werden, bis die Therapie beendet oder die Krankheit überwunden ist. Die Impfung HIV-infizierter Personen oder Patienten mit chronischer Immunschwäche, wie z. B. Aids, ist empfohlen, auch wenn die Antikörperbildung eingeschränkt sein könnte.

Vorsichtsmaßnahmen bei Verabreichung

Nicht intravasal oder intradermal injizieren.

Intramuskuläre Injektionen sollten Personen, 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 subkutan gegeben werden, obwohl dies zu verstärkten Lokalreaktionen führen kann.

Synkope (Ohnmacht) kann nach oder auch vor der Verabreichung von injizierbaren Impfstoffen, einschließlich Covaxis, auftreten. Im Vorfeld sollten Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Die Verschlusskappen der Fertigspritzen enthalten ein Naturkautschuk-Latexderivat, das bei Latex-empfindlichen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Sonstige Hinweise

Wie bei anderen Impfstoffen auch sind nach Impfung mit Covaxis möglicherweise nicht alle geimpften Personen vollständig geschützt.

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.

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 Influenza-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. Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Impfstoffen, biologischen Produkten oder therapeutischen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt. 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

Covaxis 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 Covaxis oder Repevax (Tdap-IPV; enthält die gleichen Mengen an Tetanus-, Diphtherie- und Pertussisantigenen wie 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 Trimenon dem Fötus schadet.

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

Informationen zur Immunantwort auf die Impfung während der Schwangerschaft und

zur Wirksamkeit zur Vorbeugung von Pertussis bei Säuglingen siehe Abschnitt 5.1.

Stillzeit

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 und Fahrzeugen durchgeführt. Covaxis 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 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 Kopfschmerzen 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 ohne bleibende Folgen zurück.

In einer klinischen Studie mit 1.042 gesunden männlichen und weiblichen Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren wurde eine Sicherheitsanalyse durchgeführt. Zeitgleich mit dem tetravalenten humanen Papillomvirus-Impfstoff gegen die Virustypen 6/11/16/18 (Gardasil) erhielten die Probanden eine Dosis Covaxis und eine Dosis tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serotypen A, C, Y und W135. Das Sicherheitsprofil in der Gruppe mit zeitgleicher Verabreichung war ähnlich dem in der Gruppe mit nicht zeitgleicher Verabreichung. In der Gruppe mit zeitgleicher Verabreichung wurde an der Injektionsstelle von Gardasil häufiger Schwellung beobachtet, an den Injektionsstellen von Covaxis traten häufiger blaue Flecken und Schmerzen auf. Die beobach-

teten Unterschiede zwischen den Gruppen mit zeitgleicher und nicht zeitgleicher Verabreichung betrug 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 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.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Großflächige Reaktionen an der Injektionsstelle (> 50 mm), einschließlich massiver Schwellung einer Extremität, die sich von der Injektionsstelle über ein oder beide Gelenke hinaus 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, Druckschmerz oder Schmerzen an der Injektionsstelle einhergehen; die Symptome bilden sich spontan innerhalb von 3 bis 5 Tagen zurück.

Kinder und Jugendliche

Das in Tabelle 1 dargestellte Sicherheitsprofil 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 Nebenwirkungen Schmerzen 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-Ver-

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus Studien und weltweiten Meldungen nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Kinder (4 bis 6 Jahre)	Jugendliche (11 bis 17 Jahre)	Erwachsene (18 bis 64 Jahre)
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (Anaphylaktische Reaktion) (Angioödem, Ödem, Ausschlag, Hypotonie)*		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie (Appetit vermindert)		
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen		
	Nicht bekannt	Parästhesie*, Hypoästhesie*, Guillain-Barré-Syndrom*, Brachial-Neuritis*, Fazialislähmung*, Konvulsionen*, 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 Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag		
	Nicht bekannt	Pruritus*, Urtikaria*		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig		Generalisierter Schmerz oder muskuläre Schwäche, Arthralgie oder Gelenkschwellung	Generalisierter Schmerz oder muskuläre Schwäche
	Häufig	Generalisierter Schmerz oder muskuläre Schwäche, Arthralgie oder Gelenkschwellung		Arthralgie oder Gelenkschwellung
	Nicht bekannt	Myositis*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Asthenie	Ermüdung/Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost	Ermüdung/Asthenie, Unwohlsein
		Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle		
	Häufig	Fieber, Schüttelfrost, axilläre Adenopathie	Fieber, axilläre Adenopathie	Fieber, Schüttelfrost, axilläre Adenopathie
	Nicht bekannt	Blauer Fleck an der Injektionsstelle*, steriler Abszess an der Injektionsstelle*, Knötchen an der Injektionsstelle*		

* Nebenwirkungen nach Markteinführung

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das jeweilige nationale Meldesystem anzuzeigen:

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
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pertussis, gereinigtes Antigen, Kombination 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.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4.

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.

Serologische Korrelate für die Schutzwirkung gegen Pertussis sind nicht 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 induzierte. 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 Rahmen der oben genannten Wirksamkeitsstudie durchgeführt wurde.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4.

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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5.

Immunogenität von nicht kürzlich geimpften Personen bzw. von Personen mit unbekanntem Impfstatus

Nach der Verabreichung einer Dosis Repevax (Tdap-IPV; enthält die gleichen Mengen an Tetanus-, Diphtherie- und Pertussis-Antigenen wie Covaxis) an 330 Erwachsene ≥ 40 Jahre, die in den vergangenen 20 Jahren nicht mit einem diphtherie- und tetanus-haltigen Impfstoff geimpft worden waren,

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

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

Antikörper	Kriterium	Kinder (4–6 Jahre) ¹ (N = 265) %	Jugendliche (11–17 Jahre) ² (N = 527) %	Erwachsene (18–64 Jahre) ² (N = 743) %	
Diphtherie (SN, I. E./ml)	≥ 0,1	100	99,8	94,1	
Tetanus (ELISA, I. E./ml oder E. E./ml)	≥ 0,1	100	100	100	
Pertussis (ELISA, E. E./ml)	Immunantwort nach Auffrischimpfung ³	PT	91,9	92,0	84,4
		FHA	88,1	85,6	82,7
		PRN	94,6	94,5	93,8
		FIM	94,3	94,9	85,9

DTaP: Diphtherie-Toxoid (pädiatrische Dosis), Tetanus und Pertussis (azellulär); ELISA: enzymgebundener Immunoassay; E. E.: ELISA-Einheiten; I. E.: Internationale Einheiten; N: Anzahl der Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten; SN: Seroneutralisation.

¹ Die Studie Td508 wurde in Kanada mit Kindern im Alter von 4–6 Jahren durchgeführt.

² 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.

³ Bei Kindern der Studie Td508, die zuvor mit DTaP im Alter von 2, 4, 6 und 18 Monaten grundimmunisiert wurden, wird eine Immunantwort nach Auffrischimpfung als vierfacher Anstieg der Anti-Pertussis-Antikörperkonzentration definiert. Bei Jugendlichen und Erwachsenen der Studie Td506 wird eine Immunantwort nach Auffrischimpfung als zweifacher Anstieg bei Probanden mit einer hohen Anti-Pertussis-Antikörperkonzentration vor der Impfung, als vierfacher Anstieg bei Probanden mit niedriger Anti-Pertussis-Antikörperkonzentration vor der Impfung definiert.

Tabelle 3: Verhältnis der mittleren Pertussis-Antikörperkonzentrationen (GMC) einen Monat nach einer Dosis Covaxis bei Jugendlichen und Erwachsenen verglichen mit den GMC einen Monat nach Grundimmunisierung mit DTaP bei Säuglingen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten (schwedische Wirksamkeitsstudie) (PPI-Gruppe¹)

	Jugendliche (11–17 Jahre alt) ²	Erwachsene (18–64 Jahre alt) ²
	Verhältnis Covaxis/DTaP ³ GMC (95 %-KI) ⁴	Verhältnis Covaxis/DTaP ³ GMC (95 %-KI) ⁴
Studienteilnehmer	N = 524–526	N = 741
Anti-PT	3,6 (2,8; 4,5)	2,1 (1,6; 2,7)
Anti-FHA	5,4 (4,5; 6,5)	4,8 (3,9; 5,9)
Anti-PRN	3,2 (2,5; 4,1)	3,2 (2,3; 4,4)
Anti-FIM	5,3 (3,9; 7,1)	2,5 (1,8; 3,5)

DTaP: Diphtherie-Toxoid (pädiatrische Dosis), Tetanus und Pertussis (azellulär); GMC: geometrischer Mittelwert der Antikörperkonzentrationen; N: Anzahl der Studienteilnehmer mit verfügbaren Daten; PPI: Per-Protokoll-Immunogenität.

¹ Infrage kommende Studienteilnehmer, für die Immunogenitätsdaten verfügbar waren.

² 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. Antikörper-GMC, gemessen in ELISA-Einheiten, wurden für Säuglinge, Jugendliche und Erwachsene getrennt berechnet.

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 (Serumproben aus der schwedischen Wirksamkeitsstudie, die zeitgleich mit Proben aus der klinischen Studie Td506 untersucht wurden).

⁴ GMC nach Gabe von Covaxis waren nicht niedriger als GMC nach Gabe von DTaP-Impfstoffen (untere Grenze 95 %-KI des Verhältnisses der GMC nach Gabe von Covaxis geteilt durch DTaP > 0,67).

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 Proban-

den 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).

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.

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.

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

In der zweiten Studie erhielten 134 schwangere Frauen Covaxis und 138 einen Tetanus- und Diphtherie-Kontrollimpfstoff bei einem mittleren Gestationsalter von 34,5 Wochen. Die GMC gegen die Pertussisantigene PT, FHA, PRN und FIM betragen 54,2, 184,2, 294,1 und 939,6 E. E./ml bei Geburt und

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)

		Kinder (4–6 Jahre) ²	Jugendliche (11–17 Jahre) ³		Erwachsene (18–64 Jahre) ³			
Zeit nach 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 der Studienteilnehmer 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 Anteil der Studienteilnehmer mit Antikörperkonzentrationen ≥ 5 E. E./ml für PT, ≥ 3 E. E./ml 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.

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

Mütterliche Antikörper, die nach einer Covaxis- oder Repevax-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 Covaxis oder Repevax und die Reaktionen der Säuglinge oder Kleinkinder auf Diphtherie-, Tetanus-, *Haemophilus influenzae*-Typ-B-, in-

aktivierte 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 5.

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 und zur Toxizität in Schwangerschaft, embryofetaler 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

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren. Eingefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

Die Fertigspritze 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 Covaxis ver-

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	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.

wendet 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 Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Elastomer), ohne Nadel/Kanüle, mit einer Verschlusskappe (Kautschukmischung) – Packungsgrößen 1 × 1 und 10 × 1 Fertigspritze.

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

Die Verschlusskappen der Fertigspritzen enthalten ein Naturkautschuk-Latexderivat.

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.

Die normale Erscheinung des Impfstoffs ist eine einheitliche, trübe, weiße 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 Spritzen ohne Nadel/Kanüle wird die Nadel/Kanüle zur Sicherung mit einer Viertelumdrehung (90°) fest auf die Fertigspritze aufgesetzt.

Entsorgung

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

Nadeln/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)

Deutschland: PEI.H.02159.01.2
Österreich: Zul. Nr.: 237275

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Deutschland: 18. Juli 2016
Österreich: 15. November 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Deutschland: 23. Februar 2021
Österreich: 04. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

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 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.

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
Telefax: 0800 54 54 011

Österreich

sanofi-aventis GmbH
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt