

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COVAXIS®
 Injektionssuspension
 Tetanus-Diphtherie-azellulärer 5-Komponenten-Pertussis-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,5 ml) enthält:
 Wirkstoffe:
 Gereinigtes Tetanus-Toxoid (T) mind. 20 IE* (5 Lf)
 Gereinigtes Diphtherie-Toxoid (d) mind. 2 IE* (2 Lf)
 Pertussis-Antigene:
 Gereinigtes Pertussis-Toxoid (PT) 2,5 Mikrogramm
 Gereinigtes filamentöses Hämagglutinin (FHA) 5 Mikrogramm
 Gereinigte Fimbrien-Agglutino-
 gene 2 und 3 (FIM) 5 Mikrogramm
 Gereinigtes Pertactin (PRN) 3 Mikrogramm

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

Adsorbens:
 Aluminiumphosphat 1,5 mg (0,33 mg Aluminium)

Sonstige Bestandteile:
 Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Der Impfstoff ist eine sterile, homogene, trübe, weiße Injektionssuspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

COVAXIS® ist indiziert als Auffrischimpfung zur aktiven Immunisierung gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis ab dem vollendeten 4. Lebensjahr nach erfolgter Grundimmunisierung.

COVAXIS® ist nicht zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch *B. pertussis*-, *C. diphtheriae*- oder *C. tetani*-Infektionen verursacht werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Dosierung

Die Dosierung für COVAXIS® beträgt 1 x 0,5 ml für alle Altersgruppen ab dem vollendeten 4. Lebensjahr.

COVAXIS® enthält Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Komponenten mit einem reduzierten Antigengehalt, indiziert für Auffrischimpfungen. Daher sollten bei Anwendung von COVAXIS® die Indikationen und Impfstoffe aller im Impfstoff enthaltenen Antigene entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) berücksichtigt werden.

Bitte beachten Sie dazu die aktuellen STIKO-Empfehlungen. Diese sind unter anderem auf den Internetseiten des Robert-Koch-Instituts einzusehen: www.rki.de.

Personen ohne oder mit einer unvollständigen Grundimmunisierung mit Diphtherie- und Tetanus-Toxoiden sollten nicht mit COVAXIS® geimpft werden.

Die Impfung mit COVAXIS® ist bei Personen mit unvollständiger oder unbekannter Impfanamnese gegen Pertussis nicht kontraindiziert. Eine Boosterwirkung ist allerdings nur bei Personen zu erwarten, in deren Immunsystem entweder durch eine Impfung oder durch eine natürliche Infektion ein Priming stattgefunden hat.

Untersuchungen über den optimalen zeitlichen Abstand für nachfolgende Auffrischimpfungen mit COVAXIS® liegen nicht vor.

Art der Anwendung

COVAXIS® wird intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in den M. deltoideus.

COVAXIS® darf nicht intravasal verabreicht werden.

COVAXIS® sollte nicht intragluteal, intradermal oder subkutan verabreicht werden (Ausnahmefälle, bei denen die subkutane Gabe erwogen werden kann: siehe Abschnitt 4.4).

Handhabungshinweise

Vor Verabreichung sollten biologische Produkte zur parenteralen Anwendung visuell auf Fremdpartikel und/oder Verfärbungen untersucht werden. Sollte das Aussehen des Impfstoffs verändert sein, darf er nicht angewendet werden.

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

Beim Aufziehen der Impfdosis darf weder der Gummistopfen des Fläschchens noch dessen Metallverschluss entfernt werden.

Für jede zu impfende Person müssen eine separate sterile Spritze und Kanüle oder eine sterile Einmalspritze verwendet werden, um eine Übertragung von Krankheitserregern zu verhindern.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Impfstoffbestandteile oder herstellungsbedingten Rückstände (Formaldehyd, Glutaraldehyd).
- Anaphylaktische oder andere allergische Reaktionen nach einer früheren Gabe von Impfstoffen mit Diphtherie- und/oder Tetanus-Toxoiden bzw. von anderen Kombinationsimpfstoffen mit einer azellulären Pertussis-Komponente.
- Wenn es nach einer früheren Gabe eines Pertussisantigen-haltigen Impfstoffs (Ganzkeim oder azellulär) innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung des Impfstoffs zu einer Enzephalopathie unbekannter Ursache kam.
- Eine sich entwickelnde Enzephalopathie
- Die Impfung ist bei Personen mit fieberhaften oder akuten Erkrankungen zu verschieben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

COVAXIS® darf weder zur Grundimmunisierung noch zur Auffrischimpfung bei Kindern vor Vollendung des 4. Lebensjahres angewendet werden.

Der Zeitpunkt der Auffrischimpfungen mit COVAXIS® sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen gewählt werden. Um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen gering zu halten, sollte eine Auffrischimpfung möglichst nicht früher als 5 Jahre nach der zuletzt verabreichten Dosis (DT, Td) erfolgen.

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

Vor jeder Impfung mit COVAXIS® muss eine sorgfältige Anamnese erhoben werden. Die zu impfende Person bzw. deren Eltern oder Erziehungsberechtigte sollten zur persönlichen und Familienanamnese sowie zum bisherigen Gesundheitszustand befragt werden. Dazu gehören auch Fragen zu früheren Impfungen, danach eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen sowie zum aktuellen Gesundheitszustand. 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 Impfstoffen sollten für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs geeignete Behandlungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Eine Impfdosis sollte nicht in Teilmengen (< 0,5 ml) verabreicht werden. Es ist nicht bekannt, welche Auswirkung diese Verabreichung auf die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen sowie auf die Wirksamkeit hat.

Bei allen Adsorbat-Impfstoffen kann sich eine bleibende Verhärtung an der Injektionsstelle entwickeln, vor allem wenn der Impfstoff in die oberen Schichten der Subkutis verabreicht wird.

Wenn innerhalb von 6 Wochen nach einer früheren Verabreichung eines Tetanustoxoid-haltigen Impfstoffs ein Guillain-Barré-Syndrom aufgetreten ist, sollte vor der Impfung mit COVAXIS® oder eines anderen Tetanustoxoid-haltigen Impfstoffs eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Personen mit Blutgerinnungsstörungen oder Personen, die mit Antikoagulantien behandelt werden, sollte COVAXIS® nur mit Vorsicht intramuskulär verabreicht werden. Bei diesen Personen kann der Impfstoff auch tief subkutan gegeben werden; dies kann allerdings zu verstärkten Lokalreaktionen führen.

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

Die Immunogenität des Impfstoffs 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.

COVAXIS® kann nicht nachweisbare Spuren von Formaldehyd und Glutaraldehyd enthalten (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

COVAXIS® kann zeitgleich mit Hepatitis B-Impfstoff an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden. Mögliche Wechselwirkungen bei zeitgleicher Verabreichung mit anderen Impfstoffen, biologischen Produkten oder anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. COVAXIS® ist ein inaktivierter Impfstoff und kann unter Berücksichtigung allgemein anerkannter Impfempfehlungen zeitgleich mit anderen Impfstoffen an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden.

Während einer immunsuppressiven Therapie kann der Impferfolg eingeschränkt sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Wirkung von COVAXIS® auf die embryo-fetale Entwicklung wurde nicht untersucht. Bisher wurden nach Gabe von Diphtherie- und/oder Tetanustoxoid-haltigen Impfstoffen während der Schwangerschaft keine teratogenen Effekte beobachtet. Trotzdem wird die Anwendung des Impfstoffs — besonders im ersten Trimenon der Schwangerschaft — nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung des Infektionsrisikos empfohlen.

Stillzeit

Stillen ist keine Gegenanzeige für eine Impfung.

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

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde 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)

Klinische Studien

In klinischen Studien wurden 1.595 Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit COVAXIS® geimpft. Am häufigsten wurde nach der Impfung über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Rötung und Schwellung) berichtet; davon betroffen waren 40 bis 84 % der geimpften Probanden. Diese Reaktionen traten innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung auf und waren in der Regel nur leicht ausgeprägt. Sie bilde-

ten sich stets ohne Folgeerscheinungen zurück.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitlosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Häufig: Muskelschwäche, Gelenkschmerzen/Gelenkschwellung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Allgemeine Beschwerden
Sehr häufig: Fieber, Müdigkeit, Schwäche, Schmerz
Häufig: Schüttelfrost

Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Schmerz, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle
Häufig: Lymphadenopathie im Bereich des Abflussgebietes der Injektionsstelle

Post-Marketing-Beobachtung

Neben den bereits aus klinischen Studien bekannten Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von COVAXIS® die nachfolgenden Nebenwirkungen spontan gemeldet. Sie wurden nur sehr selten berichtet, ihre Häufigkeit kann jedoch nicht exakt berechnet werden. Die Berechnung basiert auf der Anzahl berichteter Nebenwirkungen in Relation zur geschätzten Anzahl geimpfter Personen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Pruritus, Urticaria

Allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Verabreichungsort
Hämatom an der Injektionsstelle, Abszesse

Mögliche Nebenwirkungen
Weitere Nebenwirkungen, die nach der Verabreichung von anderen ähnlich zusammengesetzten Impfstoffen berichtet wurden, sollten als mögliche Nebenwirkungen nach Impfung mit COVAXIS® in Betracht gezogen werden.

Nach der Verabreichung von Impfstoffen, die Diphtherie-/Tetanus-Toxide und azelluläre Pertussis-Komponenten enthalten, wurde über ausgeprägte Schwellungen der Extremität berichtet, die sich von der Injektionsstelle über ein oder zwei angrenzende Gelenke erstrecken und häufig mit einem Erythem oder manchmal auch mit Bläschenbildung einhergehen können. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb von 48 Stunden nach Impfung auf und bildeten sich in durchschnittlich 4 Tagen spontan und ohne Folgeerscheinungen zurück. Das Risiko für diese Reaktionen scheint von der Anzahl früherer Impfungen mit d/DTaP-Impfstoffen abhängig zu sein, mit steigender Tendenz nach der vierten und fünften Dosis.

Darüber hinaus wurde bei einigen Tetanus- oder Tetanus-/Diphtherietoxoid-haltigen Impfstoffen über neurologische Komplikationen einschließlich peripherer Neuropathien und demyelinisierender Erkrankungen des Zentralnervensystems in zeitlichem Zusammenhang zur Impfung berichtet.

Plexus-brachialis-Neuropathien und Guillain-Barré-Syndrom wurden nach Gabe von Tetanustoxoid-haltigen Impfstoffen berichtet.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis.
ATC-Code: J07AJ52

Klinische Studien

Die Immunantwort von 1.260 Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (zwischen 4 und 6 Jahren) einen Monat nach Impfung mit COVAXIS® ist in der Tabelle (siehe Seite 3) aufgeführt.

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

Es wurde bisher kein serologisches Korrelat für die Schutzwirkung gegen Pertussis etabliert. In zwei getrennten Pertussis-Wirksamkeitsstudien, die zwischen 1992 und 1996 in Schweden durchgeführt wurden, erbrachte die Grundimmunisierung mit pädiatrischen azellulären DTaP-Impfstoffen von Sanofi Pasteur eine Schutzwirkung von 85 % gegen Pertussis. Bei einem Vergleich mit diesen Daten ist für COVAXIS® eine schützende Immunantwort anzunehmen. Die Antikörperkonzentrationen aller Pertussis-Antigene waren nach einer Auffrischimpfung mit COVAXIS® höher als die in einer Haushaltkontaktstudie, die im Rahmen einer der oben genannten Wirksamkeitsstudien durchgeführt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Untersuchung von pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

2-Phenoxyethanol als Konservierungsmittel, Wasser für Injektionszwecke

Restmengen aus der Herstellung: Formaldehyd, Glutaraldehyd

6.2 Inkompatibilitäten

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

Tab. 1 Immunantwort von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern 1 Monat nach Impfung mit COVAXIS®

Antigen	Immunantwort	Erwachsene %	Jugendliche %	Kinder zwischen 4 und 6 Jahren* %
Diphtherie-Toxoid	≥ 0,1 IU/ml	88,1	100,0	100,0
Tetanus-Toxoid	≥ 0,1 IU/ml	100,0	100,0	100,0
Pertussis				
Pertussis-Toxoid	≥ 5 EU/ml+	100,0	99,4	99,6
Filamentöses Hämagglutinin	≥ 5 EU/ml	100,0	100,0	99,6
Pertactin	≥ 5 EU/ml	99,0	100,0	100,0
Fimbrien-Agglutinogene der Typen 2 und 3	≥ 5 EU/ml	98,9	100,0	100,0

* Grundimmunisierung mit DTaP (Diphtherie-Toxoid [pädiatrische Dosis]-, Tetanus-Toxoid- und azellulärer Pertussis-Impfstoff) im Alter von 2, 4 und 6 Monaten; Auffrischimpfung mit 18 Monaten
 + EU = ELISA-Units (Einheiten)

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 (bei +2 °C bis +8 °C)
 Nicht einfrieren! Impfstoffe, die versehentlich falsch gelagert oder eingefroren wurden, sind zu verwerfen.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasfläschchen (Glasart I) mit Elastomer-Stopfen und Aluminium-Flip-off-Verschluss.
 Es sind folgende Packungen zugelassen:
 1 x 1 Fläschchen mit 1 Impfdosis (0,5 ml)
 10 x 1 Fläschchen mit je 1 Impfdosis (0,5 ml)
 Nicht alle zugelassenen Packungsgrößen und Handelsformen müssen erhältlich sein.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD GmbH
 Paul-Ehrlich-Str. 1
 69181 Leimen
 Deutschland
 Tel.: 06224 594-0
 Telefax: 06224 594-33
 E-Mail: ISL@spmsd.com
 Internet: www.spmsd.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.02159.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.07.2001

10. STAND DER INFORMATION

März 2006

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

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

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Situationen irrtümlicherweise als Impfhindernisse angesehen werden. Einzelheiten hierzu finden Sie in den jeweils aktuellen STIKO-Empfehlungen (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.rki.de).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin