

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prevenar 13® Injektionssuspension  
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugat-impfstoff (13-valent, adsorbiert)

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 1 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 3 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 4 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 5 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6B <sup>1</sup>	4,4 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 7F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 9V <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 14 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 18C <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 23F <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup> konjugiert an das CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein und adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,125 mg Aluminium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionssuspension.  
Der Impfstoff ist eine homogene, weiße Suspension.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 zu Informationen über den Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen.

Die Anwendung von Prevenar 13 sollte auf Basis offizieller Empfehlungen erfolgen und das Ausmaß der invasiven Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.

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

Dosierung

Die Impfschemata für Prevenar 13 sollten den offiziellen Impfempfehlungen folgen.

Es wird empfohlen, bei Säuglingen, die bei der ersten Impfung Prevenar 13 erhalten, die Impfschritte mit Prevenar 13 zu Ende zu führen.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen – 6 Monaten

Grundimmunisierung mit drei Dosen

Das empfohlene Impfschema besteht aus vier Dosen von je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung besteht aus drei Dosen, wobei die erste Dosis normalerweise im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Die erste Dosis kann auch bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die vierte (Booster-)Impfung wird im Alter von 11 – 15 Monaten empfohlen.

Grundimmunisierung mit zwei Dosen

Wird Prevenar 13 im Rahmen eines Standard-Impfprogramms für Säuglinge verwendet, kann ein alternatives Impfschema mit drei Dosen von je 0,5 ml angewendet werden. Die erste Dosis kann ab einem Alter von 2 Monaten verabreicht werden, die zweite Dosis 2 Monate danach. Die dritte (Booster-)Dosis wird im Alter von 11 – 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Ungeimpfte Säuglinge und Kinder ab einem Alter von 7 Monaten

Säuglinge im Alter von 7 – 11 Monaten

Zwei Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 1 Monat. Eine dritte Dosis wird im zweiten Lebensjahr empfohlen.

Kinder im Alter von 12 – 23 Monaten

Zwei Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 2 Monaten.

Kinder im Alter von 2 – 5 Jahren

Eine Einzeldosis von 0,5 ml.

Prevenar 13-Impfschema für Säuglinge und Kinder, die zuvor mit Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae*-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) geimpft wurden

Prevenar 13 enthält dieselben 7 Serotypen wie Prevenar und verwendet dasselbe Trägerprotein CRM<sub>197</sub>. Säuglinge und Kinder, bei denen die Impfschritte mit Prevenar begonnen wurde, können zu jedem beliebigen Impftermin auf Prevenar 13 umgestellt werden.

Kinder im Alter von 12 – 23 Monaten

Kinder, die während der Grundimmunisierung weniger als 2 Impfungen Prevenar 13 erhalten haben, sollten zur Vervollständigung des Impfschutzes gegen die sechs zusätzlichen Serotypen zwei Dosen des Impfstoffs (im Abstand von mindestens 2 Monaten zwischen den Dosen) erhalten. Alternativ sollte die Vervollständigung der Impfschritte den offiziellen Empfehlungen folgen.

Kinder im Alter von 2 – 5 Jahren

Eine Einzeldosis.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte intramuskulär injiziert werden. Die zu bevorzugenden Stellen sind die anterolaterale Seite des Oberschenkels (Musculus vastus lateralis) bei Säuglingen oder der Deltamuskel des Oberarms bei Kleinkindern.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder gegen Diphtherie-Toxoid.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Prevenar 13 an Säuglinge und Kinder, die unter einer schweren akuten fiebrigen Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Bei einer leichten Infektion, z. B. einer Erkältung, sollte die Impfung jedoch nicht verschoben werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Prevenar 13 darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs eine geeignete medizinische Versorgung und Überwachung gewährleistet sein.

Dieser Impfstoff sollte nicht an Säuglinge oder Kinder verabreicht werden, die unter Thrombozytopenie oder einer anderen Koagulationsstörung leiden, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert wäre, es sei denn, der potentielle Nutzen überwiegt deutlich das Risiko der Anwendung.

Prevenar 13 schützt ausschließlich gegen *Streptococcus pneumoniae*-Serotypen, die in dem Impfstoff enthalten sind. Es bietet keinen Schutz gegen andere Mikroorganismen, die invasive Erkrankungen, Pneumonie oder Otitis media verursachen. Wie bei allen Impfstoffen gilt, dass Prevenar 13 nicht alle Personen, die diesen Impfstoff erhalten, vor einer Pneumokokken-Erkrankung schützen kann.

In klinischen Studien induzierte Prevenar 13 eine Immunantwort auf alle dreizehn in dem Impfstoff enthaltenen Serotypen. Die Immunantwort auf Serotyp 3 war nach der Booster-Dosis nicht höher als die nach der Impfschritte bei Säuglingen gefundenen Werte; die klinische Relevanz dieser Beobachtung im Hinblick auf die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses für Serotyp 3 ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Der Anteil der Responder bezüglich der funktionalen Antikörper (OPA-Titer  $\geq 1:8$ ) war für die Serotypen 1, 3 und 5 jeweils hoch. Die geometrischen Mittelwerte der OPA-Titer waren jedoch niedriger als die der übrigen zusätzlichen Impfstoff-Serotypen; die klinische Relevanz dieser Beobachtung für die Schutzwirkung ist unbekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder mit eingeschränkter Immunantwort, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defektes, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, können auf die aktive Immunisierung mit einer verringerten Antikörperantwort reagieren.

Es liegen begrenzte Daten vor, die belegen, dass der 7-valente Impfstoff Prevenar (Grundimmunisierung mit drei Dosen) bei Säuglingen mit Sichelzellanämie eine akzeptable Immunantwort induziert; das beobachtete Sicherheitsprofil war für Kinder mit Sichelzellanämie und Kinder ohne hohes Risiko ähnlich (siehe Abschnitt 5.1). Für Kinder aus anderen bestimmten Hochrisikogruppen für eine invasive Pneumokokken-Erkrankung (wie z. B. Kinder mit einer anderen angeborenen oder erworbenen Milzfunktionsstörung, HIV-Infektion, Krebser-

krankung, nephrotischem Syndrom) sind noch keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität verfügbar. Über die Impfung in Hochrisikogruppen sollte individuell entschieden werden. Spezifische Daten für Prevenar 13 liegen bislang nicht vor.

Kinder unter 2 Jahren sollten die altersgerechte Prevenar 13-Grundimmunisierung erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs ersetzt nicht die Anwendung von 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffen bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit Erkrankungen, durch die sie ein höheres Risiko einer invasiven Erkrankung durch *Streptococcus pneumoniae* haben (wie Sichelzellanämie, Asplenie, HIV-Infektion, chronische Erkrankungen oder Störungen des Immunsystems). Wann immer empfohlen, sollten Risikokinder ab einem Alter von 24 Monaten, die bereits mit Prevenar 13 geimpft wurden, den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten. Der Zeitabstand zwischen dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 13) und dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff sollte mindestens 8 Wochen betragen. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, ob die Gabe eines 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs an ungeimpfte Kinder oder an Kinder, die mit Prevenar 13 geimpft wurden, zu einer reduzierten Immunantwort gegenüber weiteren Prevenar 13-Dosen führen könnte.

Das mögliche Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer 48–72 Stunden dauernden respiratorischen Überwachung sollte erwogen werden, wenn die Grundimmunisierung an extrem Frühgeborene (geboren in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) und insbesondere an solche mit anamnestisch unreifem Atemsystem verabreicht wird. Da der Nutzen der Impfung in dieser Gruppe von Säuglingen hoch ist, sollte die Impfung nicht vorenthalten oder verschoben werden.

Es ist zu erwarten, dass der Schutz vor einer Otitis media, die durch die Impfstoff-Serotypen verursacht wird, geringer ist als der Schutz vor invasiven Erkrankungen. Da eine Otitis media nicht nur durch die Pneumokokken-Serotypen des Impfstoffs, sondern auch durch viele andere Erreger verursacht wird, ist der zu erwartende Schutz vor allen Otitis media-Erkrankungen gering (siehe Abschnitt 5.1).

Die Gabe von Antipyretika sollte entsprechend nationalen Behandlungsstandards bei Kindern mit Anfallsleiden oder Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte sowie bei allen Kindern, denen Prevenar 13 gleichzeitig mit Ganzkeim-Pertussis enthaltenden Impfstoffen verabreicht wird, erfolgen.

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

Prevenar 13 kann mit jedem der folgenden Impfstoffantigene (als monovalenter oder Kombinationsimpfstoff) verabreicht werden: Diphtherie-, Tetanus-, azelluläres oder Ganzkeim-Pertussis-, *Haemophilus influenzae*-Typ b-, inaktiviertes Poliomyelitis-, Hepatitis B-, Meningokokken-Serogruppe C-, Ma-

sern-, Mumps-, Röteln- und Varicella-Antigen. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Immunantwort und das Sicherheitsprofil der verabreichten Impfstoffe nicht beeinflusst wurden.

In klinischen Studien wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Prevenar 13 und Rotavirus-Impfstoff keine Änderung des Sicherheitsprofils dieser Impfstoffe beobachtet.

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Prevenar 13 ist nicht zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt. Klinische Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie tierexperimentelle Studien zur Reproduktion liegen nicht vor.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit des Impfstoffs wurde in kontrollierten klinischen Studien untersucht, in denen 4.429 gesunden Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen bei der ersten Impfung und bis zu einem Alter von 11–16 Monaten bei der Boosterimpfung 14.267 Dosen verabreicht wurden. In allen Studien an Kindern wurde Prevenar 13 zusammen mit den Standardimpfstoffen für Kinder verabreicht (siehe Abschnitt 4.5).

Die Sicherheit wurde ebenfalls bei 354 bislang ungeimpften Kindern (im Alter von 7 Monaten bis 5 Jahren) untersucht.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Reizbarkeit, verminderter Appetit sowie vermehrter und/oder verminderter Schlaf.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei Kindern über 12 Monaten häufiger berichtet als bei Säuglingen während der Grundimmunisierung mit Prevenar 13.

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien oder nach der Markteinführung berichtet wurden, werden in der nachfolgenden Übersicht für alle Altersgruppen nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $\leq 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Nebenwirkungen aus klinischen Studien

In klinischen Studien glich das Sicherheitsprofil von Prevenar 13 dem von Prevenar. Die im Folgenden aufgeführten Häufigkeiten basieren auf den Nebenwirkungen, die in den Studien mit Prevenar 13 als mit der Impfung in Zusammenhang stehend bewertet wurden:

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesicht-

ödem, Dyspnoe, Bronchospasmus

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Krampfanfälle (einschließlich Fieberkrämpfe)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Verminderter Appetit  
Gelegentlich: Erbrechen; Durchfall

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Ausschlag; Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Fieber; Reizbarkeit; Erythem, Verhärtung/Schwellung oder Schmerz/Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle; Schläfrigkeit; mangelhafte Schlafqualität  
Erythem oder Verhärtung/Schwellung von 2,5–7,0 cm an der Injektionsstelle (nach der Boosterdosis und bei älteren [2 bis 5 Jahre alten] Kindern)

Häufig: Fieber  $> 39^\circ\text{C}$ ; eingeschränkte Beweglichkeit an der Injektionsstelle (aufgrund von Schmerzen); Erythem oder Verhärtung/Schwellung von 2,5–7,0 cm an der Injektionsstelle (nach Grundimmunisierung bei Säuglingen)

Gelegentlich: Erythem, Verhärtung/Schwellung  $> 7,0$  cm an der Injektionsstelle; Weinen

Obwohl die folgende Nebenwirkung in klinischen Studien mit Prevenar 13 nicht beobachtet wurde, gilt sie als eine Nebenwirkung sowohl von Prevenar als auch von Prevenar 13. Die Häufigkeit in klinischen Studien mit Prevenar wird wie folgt angegeben:

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Hypotonisch-hyporesponsive Episode

#### Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung nach Markteinführung von Prevenar

Obwohl die folgenden Nebenwirkungen in Studien mit Prevenar 13 nicht beobachtet wurden, gelten sie als Nebenwirkungen sowohl von Prevenar als auch von Prevenar 13. Die Häufigkeiten basieren auf den Spontanmelderaten bei Prevenar.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Lymphadenopathie (lokalisiert im Bereich der Injektionsstelle)

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock; Angioödem

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Urtikaria, Dermatitis, Pruritus an der Injektionsstelle; Hautrötung (im Gesicht und/oder am Körper)

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen:

Apnoe bei extrem Frühgeborenen (vor oder in der 28. Schwangerschaftswoche, siehe Abschnitt 4.4).

**4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung von Prevenar 13 ist aufgrund seiner Darreichungsform als Fertigspritze unwahrscheinlich. Es gab jedoch Berichte von Überdosierungen mit Prevenar 13, die bei einer Unterschreitung des empfohlenen Mindestabstands einer Folgedosis zur vorhergehenden Dosis als solche definiert wurden. Im Allgemeinen waren die nach Überdosierung berichteten Nebenwirkungen vergleichbar mit denen, die bei der Anwendung von Prevenar 13 gemäß den empfohlenen Impfschemata berichtet wurden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Pneumokokken-Impfstoffe; ATC-Code: J07AL02

Prevenar 13 enthält die 7 Pneumokokken-Kapselpolysaccharide, die in Prevenar enthalten sind (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), sowie 6 weitere Polysaccharide (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), alle konjugiert an das CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein.

Auf Grundlage der Serotypen-Überwachung in Europa, die vor der Einführung von Prevenar durchgeführt wurde, wird geschätzt, dass 73–100 % (abhängig vom Land) der Serotypen, die die Ursache für invasive Pneumokokkenkrankungen (IPD) bei Kindern unter 5 Jahren sind, durch Prevenar 13 abgedeckt werden. In dieser Altersgruppe sind die Serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F und 19A für 15,6–59,7 % der invasiven Erkrankungen verantwortlich, abhängig vom Land, dem untersuchten Zeitraum und der Anwendung von Prevenar.

Die akute Otitis media (AOM) ist eine häufige Kinderkrankheit mit unterschiedlicher Ätiologie. Bakterien werden für 60–70 % der klinischen AOM-Episoden verantwortlich gemacht. *S. pneumoniae* ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für bakterielle AOM.

Es wird geschätzt, dass Prevenar 13 über 90 % der Serotypen abdeckt, die Antibiotika-resistente IPD verursachen.

Klinische Immunogenitätsstudien mit Prevenar 13

Die Schutzwirkung von Prevenar 13 gegen IPD wurde nicht klinisch geprüft. Wie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen, beruht die Bewertung der potentiellen Wirksamkeit gegen IPD auf dem Vergleich der Immunantworten auf die sieben gemeinsamen Serotypen, die sowohl in Prevenar 13 als auch in Prevenar enthalten

sind und für die eine Schutzwirkung nachgewiesen wurde. Die Immunantworten auf die 6 zusätzlichen Serotypen wurden ebenfalls gemessen.

Immunantworten von Säuglingen nach der Grundimmunisierung mit drei Dosen

Klinische Studien wurden in mehreren europäischen Ländern und in den USA mit verschiedenen Impfschemata durchgeführt; darunter zwei randomisierte Nicht-Unterlegenheits-Studien (in Deutschland unter Anwendung einer Grundimmunisierung im Alter von 2, 3 und 4 Monaten [006] und in den USA unter Anwendung einer Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten [004]). In diesen zwei Studien wurden die Pneumokokken-Immunantworten verglichen, indem verschiedene Nicht-Unterlegenheits-Kriterien angewendet wurden, z. B. der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Serotyp-spezifischem Antipolysaccharid-Serum-IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  einen Monat nach der Grundimmunisierung und Vergleich des geometrischen Mittels der IgG-Konzentrationen (ELISA-GMCs); zusätzlich wurden die funktionalen Antikörpertiter (OPA) von Studienteilnehmern, die Prevenar 13 erhielten, mit denen, die Prevenar erhielten, verglichen. Für die sechs zusätzlichen Serotypen wurden diese Werte mit der niedrigsten Immunantwort von allen sieben gemeinsamen Serotypen bei den Prevenar-Empfängern verglichen.

Der Vergleich der Immunantworten hinsichtlich Nicht-Unterlegenheit aus Studie 006, basierend auf dem Anteil der Säuglinge, die Antipolysaccharid-IgG-Konzentrationen  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  erreichten, wird in Tabelle 1 gezeigt. Die Ergebnisse für Studie 004 waren ähnlich. Nicht-Unterlegenheit von Prevenar 13 (die untere Grenze des 95 % KI für die prozentuale Differenz der Responder bei

0,35  $\mu\text{g/ml}$  zwischen den Gruppen war  $> -10 \%$ ) wurde für alle 7 gemeinsamen Serotypen gezeigt, jedoch für Serotyp 6B in Studie 006 und für die Serotypen 6B und 9V in Studie 004 knapp verfehlt. Alle 7 gemeinsamen Serotypen erfüllten die vordefinierten Nicht-Unterlegenheitskriterien für IgG ELISA-GMCs. Prevenar 13 induzierte für die 7 gemeinsamen Serotypen vergleichbare, jedoch geringfügig niedrigere Antikörperspiegel als Prevenar. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist nicht bekannt.

Nicht-Unterlegenheit wurde für die 6 zusätzlichen Serotypen in Studie 006 erreicht, basierend auf dem Anteil der Säuglinge, die Antikörperkonzentrationen  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  erreichten, und auf dem Vergleich der IgG ELISA-GMCs; ebenso für 5 der 6 Serotypen in Studie 004, mit Ausnahme von Serotyp 3. Für Serotyp 3 betrug der Prozentsatz der Prevenar 13-Empfänger mit einem Serum-IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  98,2 % (Studie 006) bzw. 63,5 % (Studie 004).

Prevenar 13 induzierte in den Studien 004 und 006 funktionale Antikörper gegen alle 13 Impfstoff-Serotypen. Für die 7 gemeinsamen Serotypen gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. des Anteils der Studienteilnehmer mit OPA-Titern  $\geq 1 : 8$ . Für jeden der 7 gemeinsamen Serotypen erreichten  $> 96 \%$  bzw.  $> 90 \%$  der Prevenar 13-Empfänger in den Studien 006 und 004 einen Monat nach der Grundimmunisierung einen OPA-Titer  $\geq 1 : 8$ .

Bei jedem der 6 zusätzlichen Serotypen induzierte Prevenar 13 in den Studien 004/006 einen Monat nach der Grundimmunisierung bei 91,4–100 % der Geimpften OPA-Titer  $\geq 1 : 8$ . Die geometrischen Mittelwerte der funktionalen Antikörper (OPA)-Titer waren für die Serotypen 1, 3 und 5 niedriger als die jeweiligen Titer für die anderen zusätz-

**Tabelle 1: Vergleich des Anteils der Studienteilnehmer, die nach der 3. Dosis der Säuglings-Impfserie eine Pneumokokken-Antipolysaccharid-IgG-Antikörperkonzentration  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  erreichten – Studie 006**

Serotypen	Prevenar 13 % (N = 282 – 285)	Prevenar (7-valent) % (N = 277 – 279)	Unterschied (95 % KI)
<b>Serotypen in Prevenar (7-valent)</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (–2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	–9,6 (–16,0, –3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (–0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (–0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	–1,4 (–4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	–0,3 (–3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	–0,8 (–6,0, 4,5)
<b>Zusätzliche Serotypen in Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (–0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)

\* Serotyp 6B war der Serotyp in Prevenar mit der niedrigsten prozentualen Ansprechrate in Studie 006 (87,1 %).

lichen Serotypen; die klinische Relevanz dieses Befundes für die Schutzwirkung ist nicht bekannt.

### Immunantworten nach Grundimmunisierung mit zwei Dosen

Die Immunogenität nach Verabreichung von zwei Dosen an Säuglinge wurde in vier Studien dokumentiert. Der Anteil der Säuglinge, die einen Monat nach der zweiten Dosis eine Pneumokokken-Anti-Kapselpolysaccharid-IgG-Konzentration  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  erreichten, lag bei 11 der 13 Impfstoff-Serotypen zwischen 79,6 % und 98,5 %. Ein geringerer Anteil der Säuglinge erreichte diesen Grenzwert der Antikörperkonzentration für die Serotypen 6B (27,9–57,3%) und 23F (55,8–68,1%) in allen Studien mit einem 2- und 4-Monats-Impfschema, im Vergleich zu 58,4 % (6B) bzw. 68,6 % (23F) in einer Studie mit einem 3- und 5-Monats-Impfschema. Nach der Boosterdosis kam es bei allen Impfstoff-Serotypen, einschließlich 6B und 23F, zu Immunantworten, die einer adäquaten Grundimmunisierung mittels eines 2-Dosen-Grundimmunisierungsschemas entsprachen. In einer britischen Studie waren die funktionalen Antikörper (OPA)-Antworten für alle Serotypen einschließlich 6B und 23F in den Prevenar- und Prevenar 13-Studienarmen nach der Grundimmunisierung im Alter von zwei und vier Monaten und nach der Boosterdosis im Alter von 12 Monaten vergleichbar. Bei den Prevenar 13-Empfängern betrug der Anteil der Responder mit einem OPA-Titer  $\geq 1:8$  nach der Säuglings-Impfserie mindestens 87 % und mindestens 93 % nach der Boosterdosis. Die geometrischen Mittelwerte der Titer für die Serotypen 1, 3 und 5 waren niedriger als die jeweiligen Titer für die anderen zusätzlichen Serotypen; die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

### Boosterantworten nach Grundimmunisierung mit zwei und drei Dosen

Nach Verabreichung der Boosterdosis waren die Antikörperkonzentrationen für alle 13 Serotypen höher als vor der Boosterdosis. Die Antikörperkonzentrationen waren nach der Boosterimpfung für 12 Serotypen höher als nach der Grundimmunisierung. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit einem adäquaten Priming (Induktion eines immunologischen Gedächtnisses). Die Immunantwort war nach Verabreichung der Boosterimpfung für Serotyp 3 nicht stärker als die nach der Grundimmunisierung; die klinische Relevanz dieser Beobachtung im Hinblick auf die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses für Serotyp 3 ist unbekannt.

Antikörperantworten auf Boosterdosen waren nach einer Grundimmunisierung mit zwei Dosen bzw. mit drei Dosen für alle 13 Impfstoffserotypen vergleichbar.

Bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis 5 Jahren erzeugen altersgemäße Nachholimpfungschemata (wie in Abschnitt 4.2 beschrieben) für jeden der 13 Serotypen Anti-Kapselpolysaccharid-IgG-Antikörperantworten, die mindestens vergleichbar sind mit denen nach einer Grundimmunisierung mit drei Dosen bei Säuglingen.

**Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten von 7-valentem Prevenar<sup>1</sup>**

Untersuchung	N	VE <sup>2</sup>	95 % KI
NCKP: Impfstoffserotyp IPD <sup>3</sup>	30.258	97 %	85, 100
NCKP: Klinische Pneumonie mit pathologischem Röntgen-Thorax	23.746	35 %	4, 56
NCKP: Akute Otitis media (AOM) <sup>4</sup>	23.746		
Episoden gesamt		7 %	4, 10
Rezidivierende AOM (3 Episoden in 6 Monaten oder 4 Episoden in 1 Jahr)		9 %	3, 15
Rezidivierende AOM (5 Episoden in 6 Monaten oder 6 Episoden in 1 Jahr)		23 %	7, 36
Einlage eines Paukenbelüftungsröhrchens		20 %	2, 35
FinOM: AOM	1.662		
Episoden gesamt		6 %	-4, 16
Alle Pneumokokken-AOM-Fälle		34 %	21, 45
Impfstoffserotyp-AOM		57 %	44, 67

<sup>1</sup> „per protocol“

<sup>2</sup> „Vaccine efficacy“

<sup>3</sup> Oktober 1995 bis 20. April 1999

<sup>4</sup> Oktober 1995 bis 30. April 1998

Die dauerhafte Persistenz von Antikörpern wurde weder nach Anwendung von Prevenar 13 als Grundimmunisierung plus Boosterimpfung noch nach Verabreichung als Einzeldosis an ältere Kinder untersucht. Seit der Einführung des 7-valenten Prevenar im Jahr 2000 lassen die Daten zur Überwachung von Pneumokokkenkrankungen nicht darauf schließen, dass die im Säuglingsalter durch Prevenar erzeugte Immunität mit der Zeit abgenommen hat.

### Schutzwirkung von Prevenar (7-valenter Impfstoff)

Die Wirksamkeit von 7-valentem Prevenar wurde in zwei groß angelegten Studien untersucht – der Northern California Kaiser Permanente (NCKP)-Studie und der finnischen Otitis media (FinOM)-Studie. Bei beiden handelte es sich um randomisierte, doppelblinde, verumkontrollierte Studien an Säuglingen, die entweder Prevenar oder einen Kontrollimpfstoff (NCKP: Meningokokken-Serogruppe C-CRM-Konjugat [MnCC]-Impfstoff, FinOM: Hepatitis B-Impfstoff) nach einem Impfschema mit 4 Dosen im Alter von 2, 4, 6 und 12–15 Monaten erhielten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus diesen Studien (bei invasiven Pneumokokkenkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media) sind oben aufgeführt (Tabelle 2).

### Effektivität von Prevenar (7-valent)

Die Effektivität (direkte und indirekte Wirkung) von 7-valentem Prevenar gegen Pneumokokkenkrankungen wurde sowohl in Grundimmunisierungsprogrammen mit drei Dosen als auch mit zwei Dosen, jeweils gefolgt von einer Boosterdosis, untersucht (Tabelle 3 auf Seite 5). Nach der breiten Anwendung von Prevenar wurde die Inzidenz von IPD durchgängig und beträchtlich reduziert. In einigen Ländern wurde über eine Zunahme der Inzidenz von IPD-Fällen, die durch Serotypen verursacht wurden, die nicht in Prevenar enthalten waren, z.B. 1, 7F und 19A, berichtet. Die Überwachung wird auch unter Prevenar 13 fortgesetzt; die Informationen in dieser Tabelle können sich

ändern, wenn die einzelnen Länder ihre Beobachtungsdaten aktualisieren.

Unter Verwendung der Screeningmethode lagen die Schätzungen bzgl. der Serotypspezifischen Effektivität bei Verabreichung von 2 Dosen im Alter unter 1 Jahr in Großbritannien bei 66 % (–29, 91 %) und 100 % (25, 100 %) für die Serotypen 6B bzw. 23F.

Die Effektivität von Prevenar in einem 3+1-Impfschema wurde seit seiner Einführung in einem nationalen Impfprogramm auch bei akuter Otitis media und Pneumonie beobachtet. In einer retrospektiven Auswertung einer großen US-Versicherungsdatenbank ging im Vergleich zur Häufigkeit vor der Zulassung die Anzahl von Arztbesuchen aufgrund einer AOM bei Kindern unter 2 Jahren um 42,7 % (95 % KI, 42,4–43,1 %), Verschreibungen wegen AOM um 41,9 % zurück (2004 im Vergleich zu 1997–1999). In einer ähnlichen Analyse gingen Krankenhausaufenthalte und Praxisbesuche aufgrund von Pneumonien gleich welcher Ursache um 52,4 % bzw. 41,1 % zurück. Bei Erkrankungen, die spezifisch als Pneumokokkenpneumonie identifiziert wurden, wurden bei Kindern unter 2 Jahren Rückgänge bei Krankenhausaufenthalten und Praxisbesuchen um 57,6 % bzw. 46,9 % im Vergleich zur Häufigkeit vor der Zulassung verzeichnet (2004 im Vergleich zu 1997–1999). Aus Beobachtungsanalysen dieser Art können zwar nicht die direkte Ursache und Wirkung ermittelt werden, diese Ergebnisse lassen aber darauf schließen, dass Prevenar eine wichtige Rolle bei der Reduzierung der Krankheitslast durch Schleimhauterkrankungen (AOM und Pneumonie) in der Zielpopulation spielt.

### Zusätzliche Daten zur Immunogenität von Prevenar (7-valent): Kinder mit Sichelzellerkrankheit

Die Immunogenität von Prevenar wurde in einer offenen, multizentrischen Studie bei 49 Säuglingen mit Sichelzellerkrankheit untersucht. Die Kinder wurden mit Prevenar geimpft (3 Dosen im Abstand von einem

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Effektivitätsdaten von 7-valentem Prevenar bei invasiven Pneumokokkenerkrankungen**

Land (Jahr der Einführung)	Empfohlenes Impfschema	Rückgang der Krankheit in %	95 % KI
UK (England & Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 Monate	<u>Impfstoffserotypen:</u> Zwei Dosen im Alter unter 1 Jahr: 85 %	49, 95 %
USA (2000) Kinder <5 <sup>2</sup> Personen ≥65 <sup>3</sup>	2, 4, 6, + 12–15 Monate	Impfstoffserotypen: 98 % Alle Serotypen: 77 % Impfstoffserotypen: 76 % Alle Serotypen: 38 %	97, 99 % 73, 79 % – –
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 Monate	Alle Serotypen: 73 % <u>Impfstoffserotypen:</u> Grundimmunisierung mit 2 Dosen: 99% Abgeschlossenes Impfschema: 100 %	– 92, 100% 82, 100%

<sup>1</sup> Kinder <2 Jahren. Berechnete Impfstoffeffektivität Stand Juni 2008 (Broome-Methode).  
<sup>2</sup> Daten von 2005.  
<sup>3</sup> Daten von 2004.  
<sup>4</sup> Kinder <5 Jahren. Januar 2005 bis Dezember 2007. Vollständige Effektivitätsdaten für das 2+1-Standardimpfschema noch nicht verfügbar.

Monat ab einem Alter von 2 Monaten), wobei 46 dieser Kinder zusätzlich im Alter von 15–18 Monaten einen 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhielten. Nach der Grundimmunisierung hatten 95,6 % der Probanden Antikörper-Spiegel von mindestens 0,35 µg/ml gegen alle sieben Serotypen, die in Prevenar enthalten sind. Nach der Polysaccharidimpfung wurde ein signifikanter Anstieg der Antikörperkonzentrationen gegen die sieben Serotypen beobachtet, was auf ein gut etabliertes immunologisches Gedächtnis hinweist.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Eine Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Konventionelle Studien mit einer Prevenar 13 entsprechenden Impfstoffformulierung zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur juvenilen Toxizität und zur lokalen Verträglichkeit ergaben kein spezielles Risiko für den Menschen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
 Bernsteinsäure  
 Polysorbat 80  
 Wasser für Injektionszwecke

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Typ I Glas) mit einem Kolbenstopfen (latexfreier Chlorbutyl-Kautschuk) und einer Schutzkappe (latexfreier Brombutyl-Kautschuk).

Packungsgrößen:

1 und 10 Fertigspritzen mit oder ohne Injektionsnadel sowie Bündelpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 10 Fertigspritzen, mit oder ohne Injektionsnadel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Während der Lagerung können ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden.

Der Impfstoff sollte gut geschüttelt werden, um eine homogene weiße Suspension zu erhalten, bevor die Spritze entlüftet wird, und dann vor der Anwendung visuell auf Partikel und/oder eine Veränderung des Aussehens hin geprüft werden. Nicht anwenden, wenn der Inhalt anders aussieht.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Wyeth Lederle Vaccines S.A.  
 Rue du Bosquet, 15  
 B-1348 Louvain-la-Neuve  
 Belgien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/590/001  
 EU/1/09/590/002  
 EU/1/09/590/003  
 EU/1/09/590/004  
 EU/1/09/590/005  
 EU/1/09/590/006

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

09.12.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND**

1 Fertigspritze mit Injektionsnadel **[N 1]**  
 10 Fertigspritzen **[N 2]**  
 5 × 10 Fertigspritzen

**13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Wyeth Pharma GmbH  
 Wienburgstraße 207  
 48159 Münster

Bei med. Anfragen:  
 Telefon: 01802-78 39 93 (6 ct./Anruf)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin