



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

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

¹ konjugiert an das CRM₁₉₇-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.

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber.

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

Die Impfschemata für Prevenar 13 sollten den offiziellen Impfeempfehlungen folgen.

Dosierung

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

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

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 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 bis 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 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Ungeimpfte Säuglinge und Kinder ab einem Alter von 7 Monaten

Säuglinge im Alter von 7 bis 11 Monaten

Zwei Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 1 Monat. Eine dritte Dosis wird im 2. Lebensjahr empfohlen.

Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten

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

Kinder im Alter von 2 bis 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 CRM₁₉₇. Säuglinge und Kinder, bei denen die Impfserie mit Prevenar begonnen wurde, können zu jedem beliebigen Impftermin auf Prevenar 13 umgestellt werden.

Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten

Kinder, die während der Grundimmunisierung weniger als zwei 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 Impfserie den offiziellen Empfehlungen folgen.

Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren

Eine Einzeldosis.

Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber

Eine Einzeldosis.

Die Notwendigkeit einer Wiederholungsimpfung mit einer nachfolgenden Dosis von Prevenar 13 wurde nicht nachgewiesen.

Ungeachtet des vorbestehenden Pneumokokken-Impfstatus sollte, wenn die Anwendung von 23-valentem Polysaccharidimpfstoff vorgesehen ist, Prevenar 13 zuerst gegeben werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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 Kindern und Erwachsenen.

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 an 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 als eine intramuskuläre Injektion an Personen verabreicht werden, die an Thrombozytopenie oder einer anderen Koagulationsstörung leiden, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert wäre, er kann aber subkutan verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die Risiken deutlich überwiegt (siehe Abschnitt 5.1).

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.

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

Für Personen aus bestimmten immungeschwächten Gruppen (z. B. angeborene oder erworbene Milzfunktionsstörung, HIV-

Prevenar 13[®] Injektionssuspension



Infektion, Krebserkrankung, hämatopoetische Stammzelltransplantation, nephrotisches Syndrom) sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität für Prevenar 13 verfügbar und über eine Impfung sollte individuell entschieden werden.

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

In klinischen Studien induzierte Prevenar 13 eine Immunantwort auf alle 13 in dem Impfstoff enthaltenen Serotypen. Die Immunantwort auf Serotyp 3 war nach der Boosterdosis nicht höher als die nach der Impfserie 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).

Es liegen begrenzte Daten vor, die belegen, dass der 7-valente Impfstoff Prevenar (Grundimmunisierung mit drei Dosen) bei Säuglingen mit Sichelzellerkrankung eine akzeptable Immunantwort induziert; das beobachtete Sicherheitsprofil war für Kinder mit Sichelzellerkrankung und Kinder ohne hohes Risiko ähnlich (siehe Abschnitt 5.1).

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 Sichelzellerkrankung, 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 bis 72 Stunden dauernden respiratorischen Überwachung sollte erwogen werden, wenn die Grundimmunisierung an einem Frühgeborenen (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

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

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-, Masern-, 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.

Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber

Prevenar 13 kann gemeinsam mit dem saisonalen trivalenten inaktivierten Grippeimpfstoff (TIV) verabreicht werden.

In zwei Studien mit Erwachsenen im Alter von 50 bis 59 Jahren sowie 65 Jahren und älter wurde gezeigt, dass Prevenar 13 gemeinsam mit trivalentem inaktivierten Grippeimpfstoff (TIV) gegeben werden kann. Die Antworten auf alle drei TIV-Antigene waren bei alleiniger Gabe von TIV oder gemeinsamer Gabe mit Prevenar 13 vergleichbar.

Bei gemeinsamer Gabe von Prevenar 13 und TIV waren die Immunantworten auf Prevenar 13 im Vergleich zu denen bei alleiniger Gabe von Prevenar 13 niedriger. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist unbekannt.

Die gemeinsame Anwendung mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

Die gemeinsame Gabe von Prevenar 13 und 23-valentem Polysaccharidimpfstoff wurde nicht untersucht. In klinischen Studien, in denen Prevenar 13 ein Jahr nach 23-valentem Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde, waren die Immunantworten auf alle Seroty-

pen niedriger als bei Verabreichung von Prevenar 13 an Personen, die nicht zuvor mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff immunisiert worden waren. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität und Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von 13-valentem Pneumokokken-Konjugat bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 13-valentes Pneumokokken-Konjugat in die Muttermilch übergeht.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien oder nach der Markteinführung in allen Altersgruppen berichtet wurden, sind in diesem Abschnitt nach Systemorganklasse, abnehmender Häufigkeit und Schwere aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($\geq 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

Die Sicherheit des Impfstoffs wurde in kontrollierten klinischen Studien untersucht, in denen 4429 gesunden Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen bei der ersten Impfung und bis zu einem Alter von 11 bis 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 in 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:



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtsoedem, Dyspnoe, Bronchospasmus

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Krampfanfälle (einschließlich Fieberkrämpfe), hypoton-hyporesponsive Episode

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 bis 7,0 cm an der Injektionsstelle (nach der Boosterdosis und bei älteren [2 bis 5 Jahre alten] Kindern)

Häufig: Fieber >39 °C; eingeschränkte Beweglichkeit an der Injektionsstelle (aufgrund von Schmerzen); Erythem oder Verhärtung/Schwellung von 2,5 bis 7,0 cm an der Injektionsstelle (nach Grundimmunisierung bei Säuglingen)

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

Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung nach Markteinführung von Prevenar

Obwohl die folgenden Nebenwirkungen in Prevenar-13-Studien mit Säuglingen und Kindern 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).

Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber

Die Sicherheit wurde in 6 klinischen Studien, an denen 6 198 Erwachsene im Alter zwischen 50 und 96 Jahren teilnahmen, ermittelt. Prevenar 13 wurde 5 667 Erwachsenen verabreicht; 2 616 (46,2%) waren 50 bis 64 Jahre alt und 3 051 (53,8%) waren 65 Jahre und älter. Von denen, die Prevenar 13 erhielten, waren 1 916 Erwachsene zuvor mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden, und zwar mindestens 3 Jahre vor der Impfung in der Studie, und 3 751 waren nicht mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff geimpft worden. Personen über 65 Jahre berichteten weniger Nebenwirkungen als jüngere Erwachsene, und zwar unabhängig vom Pneumokokken-Impfstatus. Insgesamt waren die Häufigkeitskategorien in beiden Altersgruppen ähnlich.

Nebenwirkungen in klinischen Studien

Lokalreaktionen und systemische Ereignisse wurden in allen klinischen Studien täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen nach jeder Impfung erfasst. Die folgenden Häufigkeiten beruhen auf Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit der Prevenar-13-Impfung bei Erwachsenen angenommen wurde.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: Verminderter Appetit

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Durchfall

Häufig: Erbrechen

Gelegentlich: Übelkeit

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtsoedem, Dyspnoe, Bronchospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Kälteschauer; Müdigkeit; Erythem, Verhärtung/Schwellung oder Schmerz/Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle; eingeschränkte Beweglichkeit des Arms

Häufig: Fieber

Gelegentlich: Lymphadenopathie im Bereich der Injektionsstelle

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr häufig: Arthralgie; Myalgie

Insgesamt wurden keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten von Nebenwirkungen beobachtet, wenn Prevenar 13 Erwachsenen gegeben wurde, die zuvor mit dem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren.

Einige abgefragte systemische Reaktionen wurden häufiger beobachtet, wenn Prevenar 13 gemeinsam mit trivalentem inaktivierten Grippeimpfstoff (TIV) verabreicht wurde, verglichen mit der alleinigen Gabe von TIV (Kopfschmerzen, Kälteschauer, Ausschlag, verminderter Appetit, Arthralgie und Myalgie) oder von Prevenar 13 (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Kälteschauer, verminderter Appetit und Arthralgie).

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Prevenar 13 ist aufgrund seiner Darreichungsform als Fertigspritze unwahrscheinlich. Es gab jedoch bei Säuglingen und Kindern 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 für Kinder berichtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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 CRM₁₉₇-Trägerprotein.

Krankheitslast bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

Auf Grundlage der Serotypen-Überwachung in Europa, die vor der Einführung von Prevenar durchgeführt wurde, wird geschätzt, dass 73 bis 100 % (abhängig vom Land) der Serotypen, die die Ursache für invasive Pneumokokken-Erkrankungen (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 bis 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 bis 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 antibiotikaresistente IPD verursachen.

Krankheitslast bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber

Die Inzidenz von invasiver Pneumokokken-Erkrankung (IPD) bei Erwachsenen steigt ab einem Alter von 50 Jahren, bei Risikofaktoren (Rauchen oder Alkoholkonsum) und bestehenden Grunderkrankungen (chronische kardiovaskuläre Erkrankung, chronische

Prevenar 13[®] Injektionssuspension



Lungenerkrankung einschließlich Asthma, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und chronische Lebererkrankung, einschließlich alkoholische Lebererkrankung). Bakteriämische Pneumonie, Bakteriämie ohne Fokus und Meningitis sind die häufigsten Manifestationen einer IPD bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber. Basierend auf Überwachungsdaten dürften die Pneumokokken-Serotypen in Prevenar 13 für mindestens 50 bis 76 % (abhängig vom Land) der IPD-Fälle bei Erwachsenen über 50 Jahre verantwortlich sein. Etwa 80 % der IPD-Fälle bei Erwachsenen sind bakteriämische Pneumonie.

Klinische Immunogenitätsstudien mit Prevenar 13 bei Säuglingen und Kindern

Die Schutzwirkung von Prevenar 13 gegen IPD wurde nicht klinisch geprüft. Wie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen, beruht die Bewertung der potenziellen Wirksamkeit gegen IPD bei Säuglingen und Kleinkindern auf dem Vergleich der Immunantworten auf die 7 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 6 zusätzlichen Serotypen wurden diese Werte mit der niedrigsten Immunantwort von allen 7 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-Unterlegenheits-Kriterien

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) |
|---|-------------------------------------|---|-------------------------|
| Serotypen in Prevenar (7-valent) | | | |
| 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) |
| Zusätzliche Serotypen in Prevenar 13 | | | |
| 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 Ansprechrates in Studie 006 (87,1 %).

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

Immunantworten nach Grundimmunisierung mit zwei Dosen bei Säuglingen

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 bis 57,3%) und 23F (55,8 bis 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 2 und 4 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 bei Säuglingen

Nach Verabreichung der Boosterdosis waren die Antikörperkonzentrationen für alle 13 Serotypen höher als vor der Boosterdosis. Die Antikörperkonzentrationen waren



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

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 Impfstoff-Serotypen vergleichbar.

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

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 Pneumokokken-Erkrankungen nicht darauf schließen, dass die im Säuglingsalter durch Prevenar erzeugte Immunität mit der Zeit abgenommen hat.

Immunantworten nach subkutaner Gabe

Die subkutane Gabe von Prevenar 13 wurde in einer nichtvergleichenden Studie an 185 gesunden japanischen Säuglingen und Kindern untersucht, die 4 Dosen im Alter von 2, 4, 6 und 12 bis 15 Monaten erhielten. Die Studie zeigte, dass Sicherheit und Immunogenität im Allgemeinen vergleichbar waren mit Beobachtungen aus Studien mit intramuskulärer Gabe.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Prevenar 13 eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Anwendung bei Pneumokokken-Erkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Schutzwirkung von Prevenar (7-valenter Impfstoff) bei Säuglingen und Kindern

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 vier Dosen im Alter von 2, 4, 6 und 12 bis 15 Monaten erhielten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus diesen Studien (bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten von 7-valentem Prevenar¹

| Untersuchung | n | VE ² | 95%-KI |
|--|--------|-----------------|---------|
| NCKP: Impfstoff-Serotyp IPD ³ | 30 258 | 97 % | 85, 100 |
| NCKP: Klinische Pneumonie mit pathologischem Röntgen-Thorax | 23 746 | 35 % | 4, 56 |
| NCKP: Akute Otitis media (AOM) ⁴ | 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 |
| Impfstoff-Serotyp-AOM | | 57 % | 44, 67 |

¹ „per protocol“
² „Vaccine efficacy“
³ Oktober 1995 bis 20. April 1999
⁴ Oktober 1995 bis 30. April 1998

Tabelle 3. Zusammenfassung der Effektivitätsdaten von 7-valentem Prevenar bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen

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

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

Effektivität von Prevenar (7-valent)

Die Effektivität (direkte und indirekte Wirkung) von 7-valentem Prevenar gegen Pneumokokken-Erkrankungen wurde sowohl in Grundimmunisierungsprogrammen mit drei Dosen als auch mit zwei Dosen, jeweils gefolgt von einer Boosterdosis, untersucht (Tabelle 3). 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 Serotyp-spezifischen 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 %

Prevenar 13[®] Injektionssuspension



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 Pneumokokken-Pneumonie 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 Schleimhautrekrankungen (AOM und Pneumonie) in der Zielpopulation spielt.

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

Die Immunogenität von Prevenar wurde in einer offenen, multizentrischen Studie bei 49 Säuglingen mit Sichelzellerkrankung untersucht. Die Kinder wurden mit Prevenar geimpft (3 Dosen im Abstand von 1 Monat ab einem Alter von 2 Monaten), wobei 46 dieser Kinder zusätzlich im Alter von 15 bis 18 Monaten einen 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhielten. Nach der Grundimmunisierung hatten 95,6 % der Probanden Antikörperspiegel von mindestens 0,35 µg/ml gegen alle 7 Serotypen, die in Prevenar enthalten sind. Nach der Polysaccharidimpfung wurde ein signifikanter Anstieg der Antikörperkonzentrationen gegen die 7 Serotypen beobachtet, was auf ein gut etabliertes immunologisches Gedächtnis hinweist.

Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber

Bei Erwachsenen wurde kein mit einer Schutzwirkung assoziierter Antikörper-Grenzwert der Serotyp-spezifischen Pneumokokken-Polysaccharid-IgG-bindenden Antikörperkonzentration festgelegt. In allen pivotalen klinischen Studien wurde ein Serotyp-spezifischer Opsonophagozytose-Assay (OPA) als Surrogat zur Bewertung der potenziellen Wirksamkeit gegen invasive Pneumokokken-Erkrankung und Pneumonie verwendet. Auf Basis der einen Monat nach jeder Impfung gemessenen OPA-Titer wurden die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) berechnet. OPA-Titer werden ausgedrückt als der Kehrwert der höchsten Serumverdünnung, die das Überleben der Pneumokokken um mindestens 50 % reduzierte.

Die pivotalen Studien zu Prevenar 13 sollten zeigen, dass einen Monat nach der Impfung die funktionalen OPA-Antikörper-Antworten für die 13 Serotypen den 12 Serotypen, die auch im zugelassenen 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff enthalten sind (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), nicht unterlegen und für einige Serotypen überlegen sind. Die Antwort auf den nur in Prevenar 13 enthaltenen Serotyp 6A wurde über den Nachweis eines Anstiegs des spezifischen OPA-Titers um das 4-Fache gegenüber der Konzentration vor der Immunisierung beurteilt.

Fünf klinische Studien wurden in Europa und den USA zur Beurteilung der Immunogenität von Prevenar 13 in verschiedenen Altersgruppen im Bereich von 50 bis 95 Jahren durchgeführt. Klinische Studien mit Prevenar 13 liefern derzeit Daten zur Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber, einschließlich Er-

wachsenen ab einem Alter von 65 Jahren, die 5 Jahre vor Einschluss in die Studie mit einer oder mehreren Dosen von 23-valentem Polysaccharidimpfstoff geimpft wurden. Jede Studie enthielt gesunde Erwachsene, immunkompetente Erwachsene mit stabilen Grunderkrankungen, die eine bekannte Prädisposition für eine Pneumokokken-Infektion darstellen (z. B. chronische kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung einschließlich Asthma, Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus, chronische Lebererkrankung einschließlich alkoholische Lebererkrankung) und Erwachsene mit Risikofaktoren wie z. B. Rauchen und Alkoholmissbrauch.

Immunogenität und Sicherheit von Prevenar 13 wurden für Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber, einschließlich solchen, die zuvor mit einem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, nachgewiesen.

Nicht zuvor mit 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

In einer direkten Vergleichsstudie (Head-to-Head-Studie), die mit Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren durchgeführt wurde, erhielten die Teilnehmer entweder eine Einzeldosis Prevenar 13 oder eine Einzeldosis von 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff. In derselben Studie erhielt eine andere Gruppe Erwachsener im Alter von 50 bis 59 Jahren eine Einzeldosis Prevenar 13.

Tabelle 4 vergleicht die OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei 60- bis 64-Jährigen nach Gabe einer Einzeldosis Prevenar 13 oder einer Einzeldosis von 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff und bei 50- bis 59-Jährigen nach Gabe einer Einzeldosis Prevenar 13.

Tabelle 4: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 oder 23-valenter Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) gegeben wurde, und bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 59 Jahren, denen Prevenar 13 gegeben wurde^{a,b,c}

| Serotyp | Prevenar 13 | Prevenar 13 | PPSV23 | Prevenar 13 | | Prevenar 13 | |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------|
| | 50 – 59 Jahre n = 350 – 384 | 60 – 64 Jahre n = 359 – 404 | 60 – 64 Jahre n = 367 – 402 | 50 – 59 versus 60 – 64 Jahre | | versus PPSV23, 60 – 64 Jahre | |
| | GMT | GMT | GMT | GM Ratio | (95%-KI) | GM Ratio | (95%-KI) |
| 1 | 200 | 146 | 104 | 1,4 | (1,08, 1,73) | 1,4 | (1,10, 1,78) |
| 3 | 91 | 93 | 85 | 1,0 | (0,81, 1,19) | 1,1 | (0,90, 1,32) |
| 4 | 2833 | 2062 | 1295 | 1,4 | (1,07, 1,77) | 1,6 | (1,19, 2,13) |
| 5 | 269 | 199 | 162 | 1,4 | (1,01, 1,80) | 1,2 | (0,93, 1,62) |
| 6A [†] | 4328 | 2593 | 213 | 1,7 | (1,30, 2,15) | 12,1 | (8,63, 17,08) |
| 6B | 3212 | 1984 | 788 | 1,6 | (1,24, 2,12) | 2,5 | (1,82, 3,48) |
| 7F | 1520 | 1120 | 405 | 1,4 | (1,03, 1,79) | 2,8 | (1,98, 3,87) |
| 9V | 1726 | 1164 | 407 | 1,5 | (1,11, 1,98) | 2,9 | (2,00, 4,08) |
| 14 | 957 | 612 | 692 | 1,6 | (1,16, 2,12) | 0,9 | (0,64, 1,21) |
| 18C | 1939 | 1726 | 925 | 1,1 | (0,86, 1,47) | 1,9 | (1,39, 2,51) |
| 19A | 956 | 682 | 352 | 1,4 | (1,16, 1,69) | 1,9 | (1,56, 2,41) |
| 19F | 599 | 517 | 539 | 1,2 | (0,87, 1,54) | 1,0 | (0,72, 1,28) |
| 23F | 494 | 375 | 72 | 1,3 | (0,94, 1,84) | 5,2 | (3,67, 7,33) |

^a Nicht-Unterlegenheit war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI für das GMR größer als 0,5.

^b Statistisch signifikant stärkere Antwort war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI für das GMR größer als 1.

^c Für Serotyp 6A[†], der nur in Prevenar 13 enthalten ist, war eine statistisch signifikant stärkere Antwort definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI für das GMR größer als 2.



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

Bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren waren für die 12 in beiden Impfstoffen gemeinsam vorkommenden Serotypen die OPA-GMTs bei Prevenar 13 den OPA-GMTs bei dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff nicht unterlegen. Für 9 Serotypen waren die OPA-Titer bei den mit Prevenar 13 Geimpften statistisch signifikant höher.

Bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 59 Jahren waren die OPA-GMTs für alle 13 Serotypen in Prevenar 13 den Prevenar-13-Antworten bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren nicht unterlegen. Für 9 Serotypen waren die Immunantworten abhängig vom Alter, wobei Erwachsene in der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre statistisch signifikant stärkere Antworten zeigten als Erwachsene im Alter von 60 bis 64 Jahren.

Bei allen Erwachsenen ≥ 50 Jahre, die eine Einzeldosis Prevenar 13 erhielten, waren die OPA-Titer für Serotyp 6A signifikant höher als bei Erwachsenen ≥ 60 Jahre, die eine Einzeldosis des 23-valenten Polysaccharidimpfstoffs erhielten.

Ein Jahr nach der Impfung mit Prevenar 13 waren die OPA-Titer im Vergleich zum Zeitpunkt 1 Monat nach der Impfung zwar gesunken, die OPA-Titer blieben für alle Serotypen aber höher als die Ausgangswerte.

Siehe Tabelle 5

Zuvor mit 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

Ein Vergleich der Immunantworten auf Prevenar 13 und 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erfolgte in einer Head-to-Head-Studie mit Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, die eine Einzeldosis des Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs mindestens 5 Jahre vor der Impfung in der Studie erhalten hatten.

Tabelle 6 zeigt einen Vergleich der OPA-GMTs, 1 Monat nach der Impfung, bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder eine Einzeldosis Prevenar 13 oder eine Einzeldosis von 23-valentem Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde.

Bei Erwachsenen, die mindestens 5 Jahre vor der klinischen Studie mit dem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, waren für die 12 in beiden Impfstoffen gemeinsam vorkommenden Serotypen die OPA-GMTs bei Prevenar 13 den Antworten auf den 23-valenten Polysaccharidimpfstoff nicht unterlegen. Weiterhin wurden in dieser Studie für 10 der 12 gemeinsamen Serotypen statistisch signifikant höhere OPA-GMTs ermittelt. Immunantworten auf Serotyp 6A waren nach Impfung mit Prevenar 13 statistisch signifikant stärker als nach 23-valentem Polysaccharidimpfstoff.

Ein Jahr nach Impfung mit Prevenar 13 waren bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und darüber, die mindesten 5 Jahre vor Aufnahme in die Studie mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, die OPA-Titer im Vergleich zum Zeitpunkt 1 Monat nach der Impfung zwar

Tabelle 5

| | OPA-GMT-Ausgangswerte | OPA-GMT-Werte 1 Jahr nach Prevenar 13 |
|---|-----------------------|---------------------------------------|
| Erwachsene im Alter von 50 bis 59 Jahren, die zuvor nicht mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren | 5 bis 45 | 20 bis 1234 |
| Erwachsene im Alter von 60 bis 64 Jahren, die zuvor nicht mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren | 5 bis 37 | 19 bis 733 |

Tabelle 6: OPA-GMTs bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder Prevenar 13 oder 23-valenter Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) gegeben wurde^{a,b,c}

| Serotyp | Prevenar 13 n = 400 – 426 | PPSV23 n = 395 – 445 | Prevenar 13 OPA-GMT versus PPSV23 | |
|-----------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------|
| | OPA-GMT | OPA-GMT | GM-Ratio | (95%-KI) |
| 1 | 81 | 55 | 1,5 | (1,17, 1,88) |
| 3 | 55 | 49 | 1,1 | (0,91, 1,35) |
| 4 | 545 | 203 | 2,7 | (1,93, 3,74) |
| 5 | 72 | 36 | 2,0 | (1,55, 2,63) |
| 6A ^d | 903 | 94 | 9,6 | (7,00, 13,26) |
| 6B | 1261 | 417 | 3,0 | (2,21, 4,13) |
| 7F | 245 | 160 | 1,5 | (1,07, 2,18) |
| 9V | 181 | 90 | 2,0 | (1,36, 2,97) |
| 14 | 280 | 285 | 1,0 | (0,73, 1,33) |
| 18C | 907 | 481 | 1,9 | (1,42, 2,50) |
| 19A | 354 | 200 | 1,8 | (1,43, 2,20) |
| 19F | 333 | 214 | 1,6 | (1,17, 2,06) |
| 23F | 158 | 43 | 3,7 | (2,69, 5,09) |

^a Nicht-Unterlegenheit war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 0,5.

^b Statistisch signifikant stärkere Antwort war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 1.

^c Für Serotyp 6A^d, der nur in Prevenar 13 enthalten ist, war eine statistisch signifikant stärkere Antwort definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 2.

Tabelle 7

| | OPA-GMT-Ausgangswerte | OPA-GMT-Werte 1 Jahr nach Prevenar 13 |
|--|-----------------------|---------------------------------------|
| Erwachsene ≥ 70 Jahre, die mindestens 5 Jahre zuvor mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren | 9 bis 122 | 18 bis 381 |

gesunken, die OPA-Titer blieben für alle Serotypen aber höher als die Ausgangswerte.

Siehe Tabelle 7

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien mit Prevenar 13 zur Sicherheitspharmakologie, zur akuten Toxizität, zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur lokalen Verträglichkeit und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität 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

3 Jahre

Prevenar 13[®] Injektionssuspension



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 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.
Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine
1050 Brüssel
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

Oktober 2011

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Fertigspritze mit Injektionsnadel N 1
10 Fertigspritzen N 2
5 x 10 Fertigspritzen

13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Postfach 11 01 71

10831 Berlin