

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prevenar 13 Injektionssuspension
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 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, adsorbiert an Aluminiumphosphat

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 32 µg CRM₁₉₇-Trägerprotein und 0,125 mg Aluminium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Wochen bis 17 Jahren.

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Erwachsenen ab 18 Jahre und älteren Personen.

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 Risiko von invasiven Erkrankungen und Pneumonien in den verschiedenen Altersgruppen, bestehende Grunderkrankungen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Impfschemata für Prevenar 13 sollten den offiziellen Impfempfehlungen folgen.

Dosierung

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

Es wird empfohlen, bei Säuglingen, die bei der 1. Impfung Prevenar 13 erhalten, die Impfserie mit Prevenar 13 zu Ende zu führen.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

Grundimmunisierung mit 3 Dosen

Das empfohlene Impfschema besteht aus 4 Dosen von je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis normalerweise im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Die 1. Dosis kann auch bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die 4. (Booster-)Impfung wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen.

Grundimmunisierung mit 2 Dosen

Wird Prevenar 13 im Rahmen eines Standard-Impfprogramms für Säuglinge verwendet, kann ein alternatives Impfschema mit 3 Dosen von je 0,5 ml angewendet werden. Die 1. Dosis kann ab einem Alter von 2 Monaten verabreicht werden, die 2. Dosis 2 Monate danach. Die 3. (Booster-)Dosis wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Frühgeborene Säuglinge (< 37 Schwangerschaftswochen)

Bei frühgeborenen Säuglingen besteht das empfohlene Impfschema aus 4 Dosen von je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Die 1. Dosis kann auch bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die 4. (Booster-)Impfung wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ungeimpfte Säuglinge und Kinder ab einem Alter von 7 Monaten

Säuglinge im Alter von 7 bis 11 Monaten

2 Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 1 Monat. Eine 3. Dosis wird im 2. Lebensjahr empfohlen.

Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten

2 Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 2 Monaten (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren

1 Einzeldosis von 0,5 ml.

Prevenar13-Impfschema für Säuglinge und Kinder, die zuvor mit Prevenar (7valent) (*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.

Kleinkinder (12 bis 59 Monate), die vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert wurden

Kleinkinder, die als vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert gelten, sollten 1 Dosis von 0,5 ml Prevenar 13 erhalten, um eine Immunantwort auf die 6 zusätzlichen Serotypen auszulösen. Diese

Prevenar13-Dosis sollte frühestens 8 Wochen nach der letzten Impfung mit Prevenar (7valent) gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren

Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren können 1 Einzeldosis Prevenar 13 erhalten, wenn sie zuvor mit 1 oder mehreren Dosen Prevenar geimpft worden sind. Die Dosis Prevenar 13 sollte mindestens 8 Wochen nach der letzten Dosis Prevenar (7valent) verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

1 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 Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff vorgesehen ist, Prevenar 13 zuerst gegeben werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Besondere Personengruppen

Personen mit Grunderkrankungen, die eine invasive Pneumokokken-Erkrankung begünstigen können (z. B. Sichelzellerkrankung oder HIV-Infektion), einschließlich solchen, die zuvor mit 1 oder mehreren Dosen eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs geimpft wurden, können mindestens 1 Dosis Prevenar 13 erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) besteht das empfohlene Impfschema aus 4 Dosen von je 0,5 ml Prevenar 13. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Eine 4. (Booster-)Dosis wird 6 Monate nach der 3. Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 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 die Wirkstoffe, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Diphtherie-Toxoid.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Prevenar 13 an Personen, die an einer schweren akuten fieberigen 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. Für aktuelle epidemiologische Informationen Ihres Landes sollten Sie die zuständige nationale Organisation kontaktieren.

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.

Daten zur Sicherheit und Immunogenität liegen für eine begrenzte Zahl von Personen mit Sichelzellerkrankung, HIV-Infektion oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Personen aus anderen spezifischen immungeschwächten Gruppen (z. B. Krebserkrankung oder nephrotisches Syndrom) sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität für Prevenar 13 verfügbar und über eine Impfung sollte individuell entschieden werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Impfsérie 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 7valente Impfstoff Prevenar (Grundimmunisierung mit 3 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 Prevenar13-Grundimmunisierung erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs ersetzt nicht die Anwendung von 23valenten 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 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten. Der Zeitabstand zwischen dem 13valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 13) und dem 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff sollte mindestens 8 Wochen betragen. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, ob die Gabe eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs an ungeimpfte Kinder oder an Kinder, die mit Prevenar 13 geimpft wurden, zu einer reduzierten Immunantwort gegenüber weiteren Prevenar13-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 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).

Wird Prevenar 13 zusammen mit Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) verabreicht, ist die Häufigkeit von Fieberreaktionen ähnlich wie bei gleichzeitiger Verabreichung von 7valentem Prevenar und Infanrix hexa (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhte Meldehäufigkeiten von Krampfanfällen (mit oder ohne Fieber) und hypoton-hyporesponsiver Episode (HHE) wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Prevenar 13 und Infanrix hexa beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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 zusammen 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- (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu Infanrix hexa), Meningokokken-Serogruppe-C-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Varicella- und Rotavirus-Antigen.

Prevenar 13 kann Kindern im Alter von 12–23 Monaten, die gemäß den lokalen Empfehlungen zuvor ausreichend mit Prevenar 13 grundimmunisiert wurden, auch zusammen mit dem Meningokokken-Gruppen A, C, W-135 und Y-Polysaccharid-Tetanustoxoid-Konjugatimpfstoff verabreicht werden.

Daten aus einer klinischen Studie nach der Zulassung, die den Einfluss einer prophylaktischen Gabe von Antipyretika (Ibuprofen und Paracetamol) auf die Immunantwort auf Prevenar 13 untersuchte, deuten darauf hin, dass die Gabe von Paracetamol gleichzeitig mit oder am selben Tag der Impfung die Immunantwort auf Prevenar 13 nach der Grundimmunisierung verringern kann. Antworten auf die im Alter von 12 Monaten gegebene Boosterdosis wurden nicht beeinflusst. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Es liegen derzeit keine Daten über die gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen vor.

Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen vor.

Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber

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

In 2 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 3 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. Jedoch wurde keine langfristige Auswirkung auf die Spiegel der zirkulierenden Antikörper festgestellt.

In einer dritten Studie mit Erwachsenen im Alter von 50 bis 93 Jahren wurde gezeigt, dass Prevenar 13 gemeinsam mit dem saisonalen quadrivalenten inaktivierten Grippeimpfstoff (QIV) verabreicht werden kann. Die Immunantworten auf alle 4 QIV-Stämme waren bei gemeinsamer Gabe von Prevenar 13 und QIV im Vergleich zur alleinigen Gabe von QIV nicht unterlegen.

Die Immunantworten auf Prevenar 13 waren bei gemeinsamer Gabe von Prevenar 13 und QIV im Vergleich zur alleinigen Gabe von Prevenar 13 nicht unterlegen. Wie bei der gemeinsamen Gabe mit trivalenten Impfstoffen waren die Immunantworten auf einige Pneumokokken-Serotypen bei gemeinsamer Gabe beider Impfstoffe niedriger.

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 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff wurde nicht untersucht. In klinischen Studien, in denen Prevenar 13 ein Jahr nach 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde, waren die Immunantworten auf alle Serotypen niedriger als bei Verabreichung von Prevenar 13 an Personen, die nicht zuvor mit 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff immunisiert worden waren. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von 13valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff bei Schwangeren vor. Deshalb sollte eine Anwendung von Prevenar 13 während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 13valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

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

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

Prevenar 13 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Auswertung der Meldehäufigkeiten nach der Markteinführung ergab für Gruppen, die Prevenar 13

zusammen mit Infanrix hexa erhielten, im Vergleich zu Gruppen, die ausschließlich Prevenar 13 erhielten, ein potenziell erhöhtes Risiko für Krampfanfälle mit oder ohne Fieber sowie für HHE.

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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$), 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 4.429 gesunden Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen bei der 1. 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 bei Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Reizbarkeit, verminderter Appetit sowie vermehrter und/ oder verminderter Schlaf.

In einer klinischen Studie mit Säuglingen, die im Alter von 2, 3 und 4 Monaten geimpft wurden, wurde das Auftreten von Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ häufiger bei Säuglingen berichtet, denen 7valentes Prevenar zusammen mit Infanrix hexa verabreicht wurde (28,3 bis 42,3 %), als bei Säuglingen, die ausschließlich Infanrix hexa erhielten (15,6 bis 23,1 %). Nach einer Boosterdosis im Alter von 12 bis 15 Monaten hatten 50,0 % der Säuglinge, die 7valentes Prevenar gleichzeitig mit Infanrix hexa erhalten hatten, Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$, verglichen mit 33,6 % der Säuglinge, denen ausschließlich Infanrix hexa verabreicht wurde. Diese Reaktionen waren größtenteils moderat ($\leq 39^\circ\text{C}$) und vorübergehend.

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 klinischen Studien mit Prevenar 13 ermittelt wurden:

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtsoedem, Dyspnoe, Bronchospasmus

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: verminderter Appetit
Häufig: Erbrechen; Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag
Gelegentlich: 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

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen:

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Die Sicherheit wurde bei 592 Kindern untersucht (294 Kinder im Alter von 5 bis 10 Jahren waren zuvor mit mindestens 1 Dosis Prevenar geimpft worden, und 298 Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren hatten keinen Pneumokokken-Impfstoff erhalten).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren waren:

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: verminderter Appetit

Häufig: Erbrechen; Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag; Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reizbarkeit; Erythem, Verhärtung/ Schwellung oder Schmerz/
Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle; Schläfrigkeit; mangelhafte
Schlafqualität; Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle
(einschließlich eingeschränkter Beweglichkeit)

Häufig: Fieber

Andere Nebenwirkungen, die in der Vergangenheit bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren beobachtet wurden, könnten ebenfalls in dieser Altersgruppe auftreten, wurden aber in dieser Studie nicht beobachtet. Der Grund hierfür ist möglicherweise die kleine Stichprobe.

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen

Bei Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellerkrankung, HIV-Infektion oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Müdigkeit, Arthralgie und Myalgie sehr häufig auftraten.

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

Die Sicherheit wurde in 7 klinischen Studien, an denen 91.593 Erwachsene im Alter zwischen 18 und 101 Jahren teilnahmen, ermittelt. Prevenar 13 wurde 48.806 Erwachsenen verabreicht; 2.616 (5,4 %) waren 50 bis 64 Jahre alt, und 45.291 (92,8 %) waren 65 Jahre und älter. Eine der 7 Studien enthielt eine Gruppe von Erwachsenen (n = 899) zwischen 18 und 49 Jahren, die Prevenar 13 erhielten und die

zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren. Unter allen mit Prevenar 13 geimpften Erwachsenen waren 1.916 Personen, die mindestens 3 Jahre zuvor den 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten hatten, und 46.890 Personen, die zuvor nicht mit dem 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren.

Ein Trend zu seltenerem Auftreten von Nebenwirkungen war mit höherem Alter assoziiert; Erwachsene über 65 Jahren berichteten (unabhängig vom Pneumokokken-Impfstatus) weniger Nebenwirkungen als jüngere Erwachsene, wobei die meisten Nebenwirkungen im Allgemeinen bei den jüngsten Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren auftraten.

Insgesamt waren die Häufigkeitskategorien in allen Altersgruppen ähnlich. Eine Ausnahme bildete das Erbrechen, das bei Erwachsenen von 18 bis 49 Jahren sehr häufig ($\geq 1/10$) und in allen anderen Altersgruppen häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) auftrat, sowie Fieber, das bei Erwachsenen von 18 bis 29 Jahren sehr häufig und in allen anderen Altersgruppen häufig auftrat. Starke Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle und starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms traten sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren und häufig in allen anderen Altersgruppen auf.

Nebenwirkungen in klinischen Studien

Lokalreaktionen und systemische Ereignisse wurden in 6 Studien nach jeder Impfung täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen sowie in einer weiteren Studie über einen Zeitraum von 7 Tagen erfasst. Die im Folgenden aufgeführten Häufigkeiten basieren auf den Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Prevenar 13 bei Erwachsenen ermittelt wurden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: verminderter Appetit

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Durchfall; Erbrechen (bei Erwachsenen zwischen 18 und 49 Jahren)

Häufig: Erbrechen (bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber)

Gelegentlich: Übelkeit

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtssödem, 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 (starke Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren); eingeschränkte Beweglichkeit des Arms (starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren)

Häufig: Fieber (sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren)

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.

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen

Bei Erwachsenen mit HIV-Infektion sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Fieber und Erbrechen sehr häufig und Übelkeit häufig auftraten.

Bei Erwachsenen mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Fieber und Erbrechen sehr häufig auftraten.

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).

Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung nach Markteinführung von Prevenar 13

Die folgenden Reaktionen gelten als Nebenwirkungen von Prevenar 13. Da diese Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen stammen, konnten die Häufigkeiten nicht ermittelt werden und gelten daher als unbekannt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Lymphadenopathie (lokalisiert im Bereich der Injektionsstelle)

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock; Angioödem

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

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

Säuglinge und Kinder 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 antimikrobiell-resistente IPD verursachen.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist die Inzidenz von Pneumokokken-Erkrankungen niedrig, bei bestehenden Grunderkrankungen ist das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko jedoch erhöht.

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

Pneumonie ist das häufigste klinische Erscheinungsbild einer Pneumokokken-Erkrankung bei Erwachsenen.

Die berichtete Inzidenz von ambulant erworbener Pneumonie (*community-acquired pneumonia*, CAP) und IPD in Europa ist je nach Land verschieden, nimmt ab einem Lebensalter von 50 Jahren zu und ist am höchsten bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren. *S. pneumoniae* ist die häufigste Ursache von CAP. Es wird geschätzt, dass *S. pneumoniae* für ca. 30 % aller CAP-Fälle, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, bei Erwachsenen in Industrieländern verantwortlich ist.

Bakteriämische Pneumonie (ca. 80 % der IPD-Fälle bei Erwachsenen), Bakteriämie ohne Fokus und Meningitis sind die häufigsten Manifestationen einer IPD bei Erwachsenen. Basierend auf Überwachungsdaten nach der Einführung von Prevenar, aber vor der Einführung von Prevenar 13 in Kinderimpfprogramme, dürften die Pneumokokken-Serotypen in Prevenar 13 für mindestens 50 bis 76 % (abhängig vom Land) der IPD-Fälle bei Erwachsenen verantwortlich sein.

Das Risiko für CAP und IPD bei Erwachsenen ist auch bei Vorliegen von chronischen Grunderkrankungen erhöht, insbesondere bei anatomischer oder funktioneller Asplenie, Diabetes mellitus, Asthma sowie chronischer Herz-Kreislauf-, Lungen-, Nieren- oder Lebererkrankung. Am höchsten ist es bei immunsupprimierten Patienten, wie z. B. bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder HIV-Infektion.

Klinische Immunogenitätsstudien mit Prevenar 13 bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

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 (zur Wirksamkeit von Prevenar (7-valent) bei Säuglingen und Kindern siehe unten). Die Immunantworten auf die 6 zusätzlichen Serotypen wurden ebenfalls gemessen.

Immunantworten von Säuglingen nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen

Klinische Studien wurden in mehreren europäischen Ländern und in den USA mit verschiedenen Impfschemata durchgeführt; darunter 2 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 2 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 $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 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 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 betragen die Prozentsätze der Prevenar13-Empfänger mit einem Serum-IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (Studie 006) bzw. 63,5 % (Studie 004).

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 (7valent) % (n = 277-279)	Unterschied (95 %-KI)
Serotypen in Prevenar (7valent)			
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)

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 (7valent) % (n = 277-279)	Unterschied (95 %-KI)
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 Ansprechrate in Studie 006 (87,1 %).

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 Prevenar13-Empfänger in den Studien 006 und 004 1 Monat nach der Grundimmunisierung einen OPA-Titer $\geq 1:8$.

Bei jedem der 6 zusätzlichen Serotypen induzierte Prevenar 13 in den Studien 004/ 006 1 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 Befunds für die Schutzwirkung ist nicht bekannt.

Immunantworten nach Grundimmunisierung mit 2 Dosen bei Säuglingen

Die Immunogenität nach Verabreichung von 2 Dosen an Säuglinge wurde in 4 Studien dokumentiert. Der Anteil der Säuglinge, die 1 Monat nach der 2. 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 Prevenar13-Studienarmen nach der Grundimmunisierung im Alter von 2 und 4 Monaten und nach der Boosterdosis im Alter von 12 Monaten vergleichbar. Bei den Prevenar13-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 Befunds ist nicht bekannt.

Boosterantworten nach Grundimmunisierung mit 2 und 3 Dosen bei Säuglingen

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 2 Dosen bzw. mit 3 Dosen für alle 13 Impfstoff-Serotypen vergleichbar.

Bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis 5 Jahren erzeugen altersgemäße Nachhol-Impfschemata (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 3 Dosen bei Säuglingen.

Die Persistenz von Antikörpern und das immunologische Gedächtnis wurden in einer Studie an gesunden Kindern untersucht, die mindestens 2 Jahre nach vorheriger Immunisierung eine Einzeldosis Prevenar 13 erhielten. Die vorherige Immunisierung kann entweder durch 4 Dosen Prevenar, durch eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen Prevenar, gefolgt von Prevenar 13 im Alter von 12 Monaten, oder durch 4 Dosen Prevenar 13 erfolgt sein.

Die Einzeldosis Prevenar 13 induzierte bei Kindern im Alter von etwa 3,4 Jahren, unabhängig vom Impfstatus (Impfung mit Prevenar oder Prevenar 13), eine robuste Antikörperantwort sowohl für die 7 gemeinsamen Serotypen als auch für die 6 zusätzlichen Serotypen in Prevenar 13.

Die Daten zur Überwachung von Pneumokokken-Erkrankungen seit der Einführung des 7valenten Prevenar im Jahr 2000 lassen nicht darauf schließen, dass die durch Prevenar im Säuglingsalter erzeugte Immunität mit der Zeit abgenommen hat.

Frühgeborene Säuglinge

Sicherheit und Immunogenität von Prevenar 13, verabreicht im Alter von 2, 3, 4 und 12 Monaten, wurden bei etwa 100 frühgeborenen Säuglingen beurteilt (mittleres geschätztes Gestationsalter [Estimated Gestational Age, EGA] 31 Wochen; Spannbreite 26 bis 36 Wochen) und mit etwa 100 termingerecht geborenen Säuglingen verglichen (mittleres EGA 39 Wochen; Spannbreite 37 bis 42 Wochen).

Ein Vergleich der Immunantworten bei frühgeborenen mit denen bei termingerecht geborenen Säuglingen erfolgte anhand des Anteils der Säuglinge, die 1 Monat nach der Grundimmunisierung eine Pneumokokken-Polysaccharid-bindende IgG-Antikörperkonzentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ erreichten. Dies entspricht dem Vorgehen, das bei den Immunogenitätsvergleichen von Prevenar 13 und Prevenar zur Anwendung kam und auf den Richtlinien der WHO basiert.

Mehr als 85 % der Frühgeborenen erreichten 1 Monat nach Grundimmunisierung eine Pneumokokken-Polysaccharid-bindende IgG-Antikörperkonzentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, außer für die Serotypen 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) und 6B (72,7 %). Für diese 3 Serotypen war der Anteil der Responder unter den frühgeborenen Säuglingen signifikant niedriger als unter den termingerecht geborenen Säuglingen. Etwa 1 Monat nach der Boosterdosis betrug der Probandenanteil in jeder Gruppe, der diesen gleichen Grenzwert der Antikörperkonzentration erreichte, $> 97 \%$, mit Ausnahme für den Serotyp 3 (71 % bei frühgeborenen Säuglingen und 79 % bei termingerecht geborenen Säuglingen). Es ist unbekannt, ob das immunologische Gedächtnis für alle Serotypen bei Frühgeborenen induziert wird. Im Allgemeinen waren die Serotyp-spezifischen IgG-GMCs bei frühgeborenen Säuglingen niedriger als bei termingerecht geborenen Säuglingen.

Nach der Grundimmunisierung waren die OPA-GMTs bei frühgeborenen und bei termingerecht geborenen Säuglingen ähnlich, außer für Serotyp 5, der bei Frühgeborenen niedriger war. Nach der Boosterdosis waren die OPA-GMTs im Vergleich zu denen nach der Grundimmunisierung ähnlich oder niedriger für 4 Serotypen (4, 14, 18C, 19F) und waren statistisch signifikant höher für 6 der 13 Serotypen (1, 3, 5, 7F, 9V und 19A) bei frühgeborenen Säuglingen im Vergleich zu 10 der 13 Serotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A und 23F) bei termingerecht geborenen Säuglingen.

Kinder (12 bis 59 Monate), die vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert wurden

Nach Gabe einer Einzeldosis Prevenar 13 an Kinder (12 bis 59 Monate), die als vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert gelten (entweder 2- oder 3-Dosen-Grundimmunisierung plus Boosterimpfung), betrug der Anteil der Kinder, die IgG-Spiegel $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ und OPA-Titer $\geq 1:8$ erreichten, mindestens 90 %. Allerdings waren die IgG-GMC und OPA-GMT für 3 (Serotypen 1, 5 und 6A) der 6 zusätzlichen Serotypen niedriger als bei Kindern, die zuvor mindestens 1 Impfung mit Prevenar 13 erhalten hatten. Die klinische Relevanz der niedrigeren GMCs und GMTs ist derzeit unbekannt.

Ungeimpfte Kinder (12 bis 23 Monate)

Studien an ungeimpften Kindern (12 bis 23 Monate) mit Prevenar (7valent) zeigten, dass 2 Dosen erforderlich waren, um für 6B und 23F Serum-IgG-Konzentrationen zu erreichen, die denen ähnelten, die durch eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen induziert wurden.

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren

In einer offenen Studie mit 592 gesunden Kindern und Jugendlichen, einschließlich Asthma-Patienten (17,4 %), die möglicherweise eine Prädisposition für eine Pneumokokken-Infektion zeigten, löste Prevenar 13 Immunantworten auf alle 13 Serotypen aus. Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren, die zuvor mit mindestens 1 Dosis Prevenar geimpft worden waren, und Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren, die noch niemals einen Pneumokokken-Impfstoff erhalten hatten, wurde jeweils eine Einzeldosis Prevenar 13 verabreicht.

Im Vergleich zur Immunantwort nach der 4. Dosis von Prevenar bzw. Prevenar 13 bei Kleinkindern, die im Alter von 2, 4, 6 und 12 bis 15 Monaten geimpft worden waren, war sowohl bei den Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren als auch bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren die Immunogenität von Prevenar 13 der von Prevenar bezüglich der 7 gemeinsamen Serotypen und der von Prevenar 13 bezüglich der 6 zusätzlichen Serotypen anhand der Messungen des Serum-IgG nicht unterlegen.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren waren die OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung für 12 der 13 Serotypen (Ausnahme: Serotyp 3) den OPA-GMTs in der Altersgruppe 5 bis 10 Jahre nicht unterlegen.

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.

Effektivität von Prevenar 13

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD)

Vier Jahre nach der Einführung von Prevenar mit einer 2-Dosen-Grundimmunisierung von Säuglingen und Boosterimpfung im 2. Lebensjahr sowie einer Durchimpfungsrate von 94 % in England und Wales zeigten von Public Health England publizierte Daten einen Rückgang der durch die 7 Impfstoff-Serotypen verursachten Erkrankungen um 98 % (95 %-KI 95; 99). Vier Jahre nach der Umstellung auf Prevenar 13 betrug der zusätzliche Rückgang der Inzidenz von IPD durch die 7 in Prevenar enthaltenen Serotypen zwischen 76 % bei Kindern unter 2 Jahren und 91 % bei Kindern im Alter von 5-14 Jahren. Die Serotyp-spezifischen Rückgänge für jeden der 5 zusätzlichen in Prevenar 13 enthaltenen Serotypen (es wurden keine Fälle von IPD durch Serotyp 5 beobachtet) sind nach Alter in der Tabelle 2 dargestellt und reichten bei Kindern unter 5 Jahren von 68 % (Serotyp 3) bis zu 100 % (Serotyp 6A). Signifikante Rückgänge der Inzidenz wurden auch in älteren Altersgruppen beobachtet, die nicht mit Prevenar 13 geimpft worden waren (indirekter Effekt).

Tabelle 2: Serotyp-spezifische Anzahl der Fälle und Rückgang der Inzidenz von IPD in 2013/14 im Vergleich zu 2008/09-2009/10 (2008/10) nach Alter in England und Wales									
	< 5 Jahre			5 bis 64 Jahre			≥ 65 Jahre		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)
Zusätzliche Serotypen, die in Prevenar 13 enthalten sind									
1	59 (54)	5 (5)	91 % (98 %; 68 %)**	458 (382)	77 (71)	83 % (88 %; 74 %)**	102 (89)	13 (13)	87 % (94 %; 72 %)**
3	26 (24)	8 (8)	68 % (89 %; 6 %)	178 (148)	73 (68)	59 % (72 %; 38 %)**	256 (224)	143 (146)	44 % (57 %; 27 %)**
6A	10 (9)	0 (0)	100 % (100 %; 62 %)**	53 (44)	5 (5)	90 % (97 %; 56 %)**	94 (82)	5 (5)	95 % (99 %; 81 %)**
7F	90 (82)	8 (8)	91 % (97 %; 74 %)**	430 (361)	160 (148)	63 % (71 %; 50 %)**	173 (152)	75 (77)	56 % (70 %; 37 %)**
19A	85 (77)	7 (7)	91 % (97 %; 75 %)**	225 (191)	104 (97)	54 % (65 %; 32 %)**	279 (246)	97 (99)	65 % (75 %; 53 %)**
[§] Korrigiert entsprechend dem Anteil serotypisierter Proben, fehlenden Altersangaben, dem mit 2009/10 verglichenen Nenner und dem Trend der Gesamtzahl der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bis 2009/10 (danach wurde keine Trendkorrektur mehr verwendet) [*] 95 %-KI berechnet aus einem Poisson-Intervall auf Basis einer Überdispersion von 2,1, die aus einer Modellierung aller IPD-Daten aus 2000-06 vor Prevenar resultiert ^{**} p < 0,005, um 6A abzudecken, wo p = 0,002									

Otitis media (OM)

In einer publizierten, in Israel durchgeführten Studie wurde unter Anwendung einer 2-Dosen-Grundimmunisierung plus Boosterimpfung im 2. Lebensjahr die Wirkung von Prevenar 13 auf OM in einem populationsbasierten System der aktiven Überwachung dokumentiert. Hierbei wurde bei unter 2 Jahre alten israelischen Kindern mit OM eine Tympanozentese mit Kultivierung der Mittelohrflüssigkeit vorgenommen.

Nach der Einführung von Prevenar und später Prevenar 13 kam es zu einem Rückgang der Inzidenz der durch die Prevenar-Serotypen sowie Serotyp 6A verursachten OM von 2,1 auf 0,1 Fälle pro 1.000 Kinder (95 %) sowie zu einem Rückgang der Inzidenz der durch die zusätzlichen Prevenar 13-Serotypen 1, 3, 5, 7F und 19A verursachten OM von 0,9 auf 0,1 Fälle pro 1.000 Kinder (89 %). Die jährliche Inzidenz von OM durch Pneumokokken insgesamt sank zwischen Juli 2004 (vor der

Einführung von Prevenar) und Juni 2013 (nach der Einführung von Prevenar 13) von 9,6 auf 2,1 Fälle pro 1.000 Kinder (78 %).

Pneumonie

In einer französischen multizentrischen Beobachtungsstudie, in der die Zeiträume vor und nach der Umstellung von Prevenar auf Prevenar 13 verglichen wurden, kam es zu einem 16%-igen Rückgang (von 2.060 auf 1.725 Fälle) aller ambulant erworbenen Fälle von Pneumonie (CAP) in Notfallabteilungen bei Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 15 Jahren.

Der Rückgang betrug 53 % (von 167 auf 79 Fälle, $p < 0,001$) für CAP-Fälle mit Pleuraerguss und 63 % (von 64 auf 24 Fälle, $p < 0,001$) für mikrobiologisch bestätigte, durch Pneumokokken verursachte CAP-Fälle. Im 2. Jahr nach der Einführung von Prevenar 13 sank die Gesamtzahl der CAP-Fälle, die von den 6 zusätzlichen in Prevenar 13 enthaltenen Impfstoff-Serotypen verursacht wurden, von 27 auf 7 Isolate (74 %).

Der Rückgang der Fälle von Pneumonie jeglicher Ursache war am stärksten ausgeprägt in den jüngeren geimpften Altersgruppen, mit einer Abnahme um 31,8 % (von 757 auf 516 Fälle) bei den unter 2-Jährigen und um 16,6 % (von 833 auf 695 Fälle) bei den 2-5-Jährigen. Die Inzidenz bei älteren, vorwiegend nicht geimpften Kindern (> 5 Jahre) änderte sich im Laufe der Studie nicht.

In einem fortlaufenden Überwachungssystem (2004 bis 2013) in Süd-Israel wurde die Wirkung von Prevenar und später Prevenar 13 auf CAP bei Kindern unter 5 Jahren dokumentiert, bei denen eine 2-Dosen-Grundimmunisierung mit einer Boosterimpfung im 2. Lebensjahr angewendet wurde. Nach der Einführung von Prevenar 13 kam es im Vergleich zu der Zeit vor der Einführung von Prevenar zu einem Rückgang von ambulanten Patienten mit alveolärer CAP um 68 % (95 %-KI 73; 61) und von Krankenhauseinweisungen aufgrund alveolärer CAP um 32 % (95 %-KI 39; 22).

Wirkung auf die nasopharyngeale Besiedlung

In einer Beobachtungsstudie in Frankreich an Kindern mit akuter Otitis media wurden Änderungen der nasopharyngealen (NP) Besiedlung durch Pneumokokken-Serotypen nach der Markteinführung von Prevenar (7valent) und später Prevenar 13 ausgewertet. Prevenar 13 führte im Vergleich zu Prevenar zu einer signifikanten Reduktion der NP Besiedlung durch die 6 zusätzlichen Serotypen (und Serotyp 6C) insgesamt sowie jeweils individuell durch Serotyp 6C, 7F und 19A. Eine Reduktion der Besiedlung wurde ebenfalls für Serotyp 3 gefunden (2,5 % vs. 1,1 %; $p = 0,1$). Eine Besiedlung durch die Serotypen 1 und 5 wurde nicht beobachtet.

Die Wirkung einer Pneumokokken-Konjugatimpfung auf die nasopharyngeale Besiedlung wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie in Israel untersucht, in der Säuglinge Prevenar 13 oder Prevenar (7valent) im Alter von 2, 4, 6 und 12 Monaten erhielten. Prevenar 13 reduzierte im Vergleich zu Prevenar signifikant neue Befunde einer NP Besiedlung durch die 6 zusätzlichen Serotypen (und Serotyp 6C) insgesamt sowie jeweils individuell durch Serotyp 1, 6A, 6C, 7F und 19A. Es wurde keine Reduktion für Serotyp 3 gefunden, für Serotyp 5 war die Besiedlung zu selten, um die Wirksamkeit zu beurteilen. Für 6 der übrigen 7 gemeinsamen Serotypen waren die Häufigkeiten einer NP Besiedlung in beiden Impfstoffgruppen ähnlich; für Serotyp 19F wurde eine signifikante Reduktion beobachtet.

In dieser Studie wurden Reduktionen von *S. pneumoniae*-Serotypen 19A, 19F und 6A nachgewiesen, die gegenüber zahlreichen Antibiotika unempfindlich sind. Abhängig von Serotyp und Antibiotikum lagen die Abnahmen in einem Bereich zwischen 34 % und 62 %.

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

Die Wirksamkeit von 7valentem Prevenar wurde in 2 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 bis 15 Monaten erhielten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus diesen Studien (bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media) sind unten aufgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten von 7valentem Prevenar¹			
Untersuchung	n	VE²	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			

Effektivität von Prevenar (7valent)

Die Effektivität (direkte und indirekte Wirkung) von 7valentem Prevenar gegen Pneumokokken-Erkrankungen wurde sowohl in Grundimmunisierungsprogrammen mit 3 Dosen als auch mit 2 Dosen, jeweils gefolgt von einer Boosterdosis, untersucht (Tabelle 4). Nach der breiten Anwendung von Prevenar wurde die Inzidenz von IPD durchgängig und beträchtlich reduziert.

Unter Verwendung der Screening-Methode 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.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Effektivitätsdaten von 7valentem 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	<u>Impfstoff-Serotypen:</u> 2 Dosen im Alter < 1 Jahr: 85 %	49, 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, + 12 bis 15 Monate		
Kinder < 5 Jahren ²		Impfstoff-Serotypen: 98 % Alle Serotypen: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Personen ≥ 65 Jahren ³		Impfstoff-Serotypen: 76 % Alle Serotypen: 38 %	– –
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 Monate	Alle Serotypen: 73 % <u>Impfstoff-Serotypen:</u> 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-			

Akute Otitis media

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 der Datenbank einer großen US-Versicherung 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 bis 43,1 %), Verschreibungen wegen AOM um 41,9 % zurück (2004 im Vergleich zu 1997 bis 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 bis 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.

Wirksamkeitsstudie bei Erwachsenen ab 65 Jahre

Die Wirksamkeit von Prevenar 13 gegen Pneumokokken-CAP und –IPD, die durch im Impfstoff enthaltene Serotypen (Vakzine-Typen, VT) verursacht werden, wurde in einer groß angelegten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie in den Niederlanden untersucht (Studie zur Immunisierung von Erwachsenen gegen ambulant erworbene Pneumonien/ Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA). 84.496 Teilnehmer im Alter ab 65 Jahre wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine einzelne Impfung mit Prevenar 13 oder Placebo.

In die CAPiTA-Studie wurden Freiwillige im Alter ab 65 Jahre aufgenommen, die sich in ihren demographischen und gesundheitlichen Merkmalen von Personen unterscheiden können, die eine Impfung anstreben.

Bei ca. 2 % dieser Population (n = 1.814 Teilnehmer) wurde eine erste Episode von krankenhauspflüchtiger, durch Thorax-Röntgenbild bestätigter Pneumonie identifiziert. Von diesen wurden 329 Fälle als Pneumokokken-CAP bestätigt und 182 Fälle waren VT Pneumokokken-CAP innerhalb der Per-protocol-Population und der modifizierten Intent-to-treat (mITT)-Population.

Die Wirksamkeit wurde für die primären und sekundären Endpunkte in der Per-protocol-Population nachgewiesen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Impfstoffwirksamkeit (Vaccine Efficacy, VE) für die primären und sekundären Endpunkte der CAPiTA-Studie (Per-protocol-Population)					
Wirksamkeitsendpunkt	Fälle			VE (%) (95,2 %-KI)	p-Wert
	Gesamt	Prevenar 13-Gruppe	Placebo-Gruppe		
<i>Primärer Endpunkt</i>					
Erste Episode von bestätigter VT Pneumokokken-CAP	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Sekundäre Endpunkte</i>					
Erste Episode von bestätigter NB/NI¹ VT Pneumokokken-CAP	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
Erste Episode von VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – nicht-bakteriämisch/nicht-invasiv					
² VT-IPD – durch Impfstoff-Serotypen verursachte invasive Pneumokokken-Erkrankung					

Die Schutzwirkung gegen eine erste Episode von VT Pneumokokken-CAP, NB/NI VT Pneumokokken-CAP und VT-IPD hielt während der gesamten Dauer der 4-jährigen Studie an.

Die Studie war nicht darauf angelegt, den Nachweis der Wirksamkeit in Untergruppen der Studienpopulation zu erbringen, und die Anzahl an Teilnehmern im Alter ab 85 Jahre war nicht ausreichend, um die Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nachzuweisen.

In einer Post-hoc-Analyse wurden die folgenden Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit gegenüber klinischer CAP bewertet (gemäß Definition in der CAPiTA-Studie und basierend auf klinischen Befunden, ungeachtet des radiologischen Nachweises von Infiltraten oder ätiologischer Bestätigung): Impfstoffwirksamkeit (VE), Rückgang der Inzidenzrate (Incidence Rate Reduction, IRR) und Anzahl der notwendigen Impfungen (Number needed to vaccinate, NNV) (Tabelle 6).

IRR, auch als durch Impfung vermeidbare Erkrankungsinzidenz bezeichnet, entspricht der Anzahl der durch Impfung vermeidbaren Krankheitsfälle pro 100.000 Personenjahre Beobachtung.

In Tabelle 6 ist die Anzahl notwendiger Impfungen eine Kennzahl, die die Anzahl von Personen quantifiziert, die zur Vermeidung eines klinischen CAP-Falls geimpft werden müssen (NNV).

Tabelle 6: Impfstoffwirksamkeit (VE) gegen klinische CAP*							
	Episoden		Impfstoffwirksamkeit¹ % (95 %-KI) (1-seitiger p-Wert)	Inzidenz pro 100.000 Personenjahre unter Beobachtung (PYO)		Rückgang der Inzidenzrate² (95 %-KI)	Anzahl notwendiger Impfungen³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse alle Episoden	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analyse erste Episode	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

* Patienten mit mindestens 2 der folgenden Symptome: Husten, eitriges Sputum, Temperatur > 38 °C oder < 36,1 °C, Pneumonie (auskultatorischer Befund), Leukozytose, C-reaktives Protein > 3 ULN (Upper Limit of Normal: Obergrenze des Normbereichs), Hypoxämie mit einem Sauerstoffpartialdruck von < 60 mmHg beim Einatmen von Raumluft.

¹ Berechnung der VE mittels Poisson-Regressionsmodell mit Zufallseffekten

² Pro100.000 Personenjahre unter Beobachtung. Berechnung der IRR als Inzidenz in der Placebo-Gruppe abzüglich der Inzidenz in der Impfstoffgruppe; war mathematisch äquivalent der VE × Inzidenz in der Placebo-Gruppe.

³ Basierend auf 5-jähriger Schutzdauer. NNV ist keine Rate, sondern entspricht der Anzahl der vermiedenen Fälle bei Impfung einer bestimmten Anzahl an Personen. NNV berücksichtigt auch die Studiendauer oder Dauer der Schutzwirkung und wird berechnet als 1 geteilt durch das Produkt von IRR und Schutzdauer (oder Studiendauer) (=1/(IRR × Dauer)).

Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen ab 18 Jahre und älteren Personen

Bei Erwachsenen wurde kein mit einer Schutzwirkung assoziierter Antikörper-Grenzwert der Konzentration der Serotyp-spezifischen Pneumokokken-Polysaccharid-bindenden IgG-Antikörper 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 1 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 % reduziert.

Die pivotalen Studien zu Prevenar 13 sollten zeigen, dass 1 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.

5 klinische Studien wurden in Europa und den USA zur Beurteilung der Immunogenität von Prevenar 13 in verschiedenen Altersgruppen im Bereich von 18 bis 95 Jahren durchgeführt. Klinische Studien mit Prevenar 13 liefern derzeit Daten zur Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, einschließlich Erwachsenen ab einem Alter von 65 Jahren, die 5 Jahre vor Einschluss in die Studie mit 1 oder mehreren Dosen von 23valentem Pneumokokken-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 alkoholischer Lebererkrankung) und Erwachsene mit Risikofaktoren wie z. B. Rauchen und Alkoholmissbrauch.

Immunogenität und Sicherheit von Prevenar 13 wurden für Erwachsene im Alter von 18 Jahren und darüber, einschließlich solchen, die zuvor mit einem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, nachgewiesen.

Nicht zuvor mit 23valentem 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 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff. In derselben Studie erhielt eine andere Gruppe Erwachsener im Alter von 50 bis 59 Jahren und eine andere Gruppe Erwachsener im Alter von 18 bis 49 Jahren 1 Einzeldosis Prevenar 13.

Tabelle 7 vergleicht die OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei 60- bis 64-Jährigen nach Gabe 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff und bei 50- bis 59-Jährigen nach Gabe 1 Einzeldosis Prevenar 13.

Tabelle 7: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 oder 23-valenter Pneumokokken-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 versus	
	50-59 Jahre n = 350-384	60-64 Jahre n = 359-404	60-64 Jahre n = 367-402	50-59 versus 60-64 Jahre	(95 %-KI)	PPSV23, 60-64 Jahre	(95 %-KI)
	GMT	GMT	GMT	GMR		GMR	
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	2.833	2.062	1.295	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 [†]	4.328	2.593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3.212	1.984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1.520	1.120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1.726	1.164	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	1.939	1.726	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 stärkeres Ansprechen 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.

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 23valenten Pneumokokken-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 Prevenar13-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 1 Einzeldosis Prevenar 13 erhielten, waren die OPA-Titer für Serotyp 6A signifikant höher als bei Erwachsenen ≥ 60 Jahre, die 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhielten.

1 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.

	OPA-GMT-Ausgangswerte	OPA-GMT-Werte 1 Jahr nach Prevenar 13
Erwachsene im Alter von 50 bis 59 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren	5 bis 45	20 bis 1.234
Erwachsene im Alter von 60 bis 64 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren	5 bis 37	19 bis 733

Tabelle 8 zeigt OPA-GMTs 1 Monat nach 1 Einzeldosis Prevenar 13 bei 18- bis 49-Jährigen im Vergleich zu 60- bis 64-Jährigen.

Tabelle 8: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren und von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 gegeben wurde^{a,b}				
	18-49 Jahre n = 836-866	60-64 Jahre n = 359-404	18-49 Jahre im Vergleich zu 60-64 Jahre	
Serotyp	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95 %-KI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4.747	2.062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Nicht-Unterlegenheit war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 0,5.
^b Statistisch signifikant stärkeres Ansprechen war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 1.
^c Konfidenzintervalle (KI) für das Verhältnis sind Rücktransformationen eines Konfidenzintervalls, das auf der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der Logarithmen der Messwerte basiert.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren waren die OPA-GMTs für alle 13 Serotypen in Prevenar 13 dem Prevenar13-Ansprechen bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren nicht unterlegen.

1 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.

	OPA-GMT-Ausgangswerte	OPA-GMT-Werte 1 Jahr nach Prevenar 13
Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft wurden	5 bis 186	23 bis 2.948

Zuvor mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

Ein Vergleich der Immunantworten auf Prevenar 13 und 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erfolgte in einer Head-to-Head-Studie mit Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, die 1 Einzeldosis des Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs mindestens 5 Jahre vor der Impfung in der Studie erhalten hatten.

Tabelle 9 zeigt einen Vergleich der OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde.

Tabelle 9: OPA-GMTs bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder Prevenar 13 oder 23valenter Pneumokokken-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	GMR	(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 [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1.261	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[†], 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.

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 23valenten Pneumokokken-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 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff.

1 Jahr nach Impfung mit Prevenar 13 waren bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und darüber, die mindestens 5 Jahre vor Aufnahme in die Studie mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden 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.

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

Immunantworten bei besonderen Personengruppen

Personen mit den nachfolgend beschriebenen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen. Die klinische Relevanz der durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel bei diesen besonderen Personengruppen ist nicht bekannt.

Sichelzellerkrankheit

In einer offenen, einarmigen Studie, die in Frankreich, Italien, dem Vereinigten Königreich, den

Vereinigten Staaten, im Libanon, in Ägypten und in Saudi-Arabien durchgeführt wurde, erhielten 158 Kinder und Jugendliche mit Sichelzellerkrankheit, die ≥ 6 und < 18 Jahre alt und mindestens 6 Monate vor Aufnahme in die Studie mit 1 oder mehreren Dosen eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs geimpft worden waren, 2 Dosen Prevenar 13 im Abstand von 6 Monaten. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. Dosis waren die Immunantworten vergleichbar mit denen nach der 1. Dosis. 1 Jahr nach der 2. Dosis waren die mittels IgG-GMCs und OPA-GMTs gemessenen Antikörperspiegel höher als die vor der Verabreichung der 1. Dosis Prevenar 13, außer bei den IgG-GMCs für die Serotypen 3 und 5, die numerisch ähnlich waren.

Zusätzliche Daten zur Immunogenität von Prevenar (7valent): 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 1 Monat ab einem Alter von 2 Monaten), wobei 46 dieser Kinder zusätzlich im Alter von 15 bis 18 Monaten einen 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhielten. Nach der Grundimmunisierung hatten 95,6 % der Probanden Antikörperspiegel von mindestens 0,35 $\mu\text{g/ml}$ 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.

HIV-Infektion

Nicht zuvor mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpfte Kinder und Erwachsene

HIV-infizierte Kinder und Erwachsene mit $\text{CD4} \geq 200$ Zellen/ μl (Mittelwert 717,0 Zellen/ μl) und einer Viruslast < 50.000 Kopien/ml (Mittelwert 2.090,0 Kopien/ml), bei denen keine aktive mit AIDS in Zusammenhang stehende Erkrankung vorlag und die zuvor nicht mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpft worden waren, erhielten 3 Dosen Prevenar 13. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde anschließend 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs verabreicht. Der Abstand zwischen den Dosen betrug 1 Monat. Die Immunantworten wurden bei 259 bis 270 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach jeder Impfstoffdosis ermittelt. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis.

Zuvor mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre mit $\text{CD4} \geq 200$ Zellen/ μl (Mittelwert 609,1 Zellen/ μl) und einer Viruslast < 50.000 Kopien/ml (Mittelwert 330,6 Kopien/ml), bei denen keine aktive mit AIDS in Zusammenhang stehende Erkrankung vorlag und die mindestens 6 Monate vor Aufnahme in die Studie mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, erhielten 3 Dosen Prevenar 13, und zwar zu Studienbeginn sowie 6 Monate und 12 Monate nach der 1. Prevenar13-Dosis. Die Immunantworten wurden bei 231 bis 255 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach jeder Dosis Prevenar 13 ermittelt. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis. In der Studie hatten 162 Probanden zuvor 1 Dosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhalten, 143 Probanden 2 Dosen und 26 Probanden hatten mehr als 2 Dosen 23valenten Polysaccharidimpfstoff erhalten. Probanden, die zuvor 1 oder mehrere Dosen 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhielten, zeigten im Vergleich mit Probanden, die eine einzelne vorherige Dosis erhielten, eine ähnliche Immunantwort.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Kinder und Erwachsene mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) im Alter von ≥ 2 Jahren mit kompletter hämatologischer Remission der Grunderkrankung oder mit sehr guter

partieller Remission bei Lymphom und Myelom erhielten 3 Dosen Prevenar 13, wobei der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat betrug. Die 1. Dosis wurde 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht. Die 4. (Booster-)Dosis von Prevenar 13 wurde 6 Monate nach der 3. Dosis verabreicht. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs 1 Monat nach der 4. Dosis Prevenar 13 verabreicht. Die Immunantworten wurden bei 168 bis 211 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach der Impfung mittels IgG-GMCs ermittelt. Die induzierten Prevenar-13-Antikörperspiegel waren nach jeder Dosis Prevenar 13 erhöht. Nach der 4. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten für alle Serotypen signifikant höher als die nach der 3. Dosis. Funktionale Antikörpertiter (OPA-Titer) wurden in dieser Studie nicht bestimmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur akuten Toxizität, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur lokalen Verträglichkeit und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Bernsteinsäure
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvanzien 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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Prevenar 13 ist bei Temperaturen bis zu 25 °C 4 Tage haltbar. Am Ende dieses Zeitraums sollte Prevenar 13 verwendet oder entsorgt werden. Diese Angaben dienen der Orientierung des medizinischen Fachpersonals in Fällen von vorübergehendem Überschreiten der Lagerungstemperatur.

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, 10 und 50 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. Dies ist kein Anzeichen für eine Minderung der Qualität.

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.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Dezember 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prevenar 13 Injektionssuspension in Einzeldosis-Durchstechflasche
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 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, adsorbiert an Aluminiumphosphat

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 32 µg CRM₁₉₇-Trägerprotein und 0,125 mg Aluminium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in Einzeldosis-Durchstechflasche
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, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Wochen bis 17 Jahren.

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Erwachsenen ab 18 Jahre und älteren Personen.

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 Risiko von invasiven Erkrankungen und Pneumonien in den verschiedenen Altersgruppen, bestehende Grunderkrankungen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Impfschemata für Prevenar 13 sollten den offiziellen Impfempfehlungen folgen.

Dosierung

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

Es wird empfohlen, bei Säuglingen, die bei der 1. Impfung Prevenar 13 erhalten, die Impfserie mit Prevenar 13 zu Ende zu führen.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

Grundimmunisierung mit 3 Dosen

Das empfohlene Impfschema besteht aus 4 Dosen von je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis normalerweise im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Die 1. Dosis kann auch bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die 4. (Booster-)Impfung wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen.

Grundimmunisierung mit 2 Dosen

Wird Prevenar 13 im Rahmen eines Standard-Impfprogramms für Säuglinge verwendet, kann ein alternatives Impfschema mit 3 Dosen von je 0,5 ml angewendet werden. Die 1. Dosis kann ab einem Alter von 2 Monaten verabreicht werden, die 2. Dosis 2 Monate danach. Die 3. (Booster-)Dosis wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Frühgeborene Säuglinge (< 37 Schwangerschaftswochen)

Bei frühgeborenen Säuglingen besteht das empfohlene Impfschema aus 4 Dosen von je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Die 1. Dosis kann auch bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die 4. (Booster-)Impfung wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ungeimpfte Säuglinge und Kinder ab einem Alter von 7 Monaten

Säuglinge im Alter von 7 bis 11 Monaten

2 Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 1 Monat. Eine 3. Dosis wird im 2. Lebensjahr empfohlen.

Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten

2 Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 2 Monaten (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren

1 Einzeldosis von 0,5 ml.

Prevenar13-Impfschema für Säuglinge und Kinder, die zuvor mit Prevenar (7valent) (*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.

Kleinkinder (12 bis 59 Monate), die vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert wurden

Kleinkinder, die als vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert gelten, sollten 1 Dosis von 0,5 ml Prevenar 13 erhalten, um eine Immunantwort auf die 6 zusätzlichen Serotypen auszulösen. Diese

Prevenar13-Dosis sollte frühestens 8 Wochen nach der letzten Impfung mit Prevenar (7valent) gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren

Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren können 1 Einzeldosis Prevenar 13 erhalten, wenn sie zuvor mit 1 oder mehreren Dosen Prevenar geimpft worden sind. Die Dosis Prevenar 13 sollte mindestens 8 Wochen nach der letzten Dosis Prevenar (7valent) verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

1 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 Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff vorgesehen ist, Prevenar 13 zuerst gegeben werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Besondere Personengruppen

Personen mit Grunderkrankungen, die eine invasive Pneumokokken-Erkrankung begünstigen können (z. B. Sichelzellerkrankung oder HIV-Infektion), einschließlich solchen, die zuvor mit 1 oder mehreren Dosen eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs geimpft wurden, können mindestens 1 Dosis Prevenar 13 erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) besteht das empfohlene Impfschema aus 4 Dosen von je 0,5 ml Prevenar 13. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Eine 4. (Booster-)Dosis wird 6 Monate nach der 3. Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 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 die Wirkstoffe, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Diphtherie-Toxoid.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Prevenar 13 an Personen, die an einer schweren akuten fieberigen 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. Für aktuelle epidemiologische Informationen Ihres Landes sollten Sie die zuständige nationale Organisation kontaktieren.

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.

Daten zur Sicherheit und Immunogenität liegen für eine begrenzte Zahl von Personen mit Sichelzellerkrankung, HIV-Infektion oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Personen aus anderen spezifischen immungeschwächten Gruppen (z. B. Krebserkrankung oder nephrotisches Syndrom) sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität für Prevenar 13 verfügbar und über eine Impfung sollte individuell entschieden werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Impfsérie 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 7valente Impfstoff Prevenar (Grundimmunisierung mit 3 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 Prevenar13-Grundimmunisierung erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs ersetzt nicht die Anwendung von 23valenten 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 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten. Der Zeitabstand zwischen dem 13valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 13) und dem 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff sollte mindestens 8 Wochen betragen. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, ob die Gabe eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs an ungeimpfte Kinder oder an Kinder, die mit Prevenar 13 geimpft wurden, zu einer reduzierten Immunantwort gegenüber weiteren Prevenar13-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 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).

Wird Prevenar 13 zusammen mit Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) verabreicht, ist die Häufigkeit von Fieberreaktionen ähnlich wie bei gleichzeitiger Verabreichung von 7valentem Prevenar und Infanrix hexa (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhte Meldehäufigkeiten von Krampfanfällen (mit oder ohne Fieber) und hypoton-hyporesponsiver Episode (HHE) wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Prevenar 13 und Infanrix hexa beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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 zusammen 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- (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu Infanrix hexa), Meningokokken-Serogruppe-C-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Varicella- und Rotavirus-Antigen.

Prevenar 13 kann Kindern im Alter von 12–23 Monaten, die gemäß den lokalen Empfehlungen zuvor ausreichend mit Prevenar 13 grundimmunisiert wurden, auch zusammen mit dem Meningokokken-Gruppen A, C, W-135 und Y-Polysaccharid-Tetanustoxoid-Konjugatimpfstoff verabreicht werden.

Daten aus einer klinischen Studie nach der Zulassung, die den Einfluss einer prophylaktischen Gabe von Antipyretika (Ibuprofen und Paracetamol) auf die Immunantwort auf Prevenar 13 untersuchte, deuten darauf hin, dass die Gabe von Paracetamol gleichzeitig mit oder am selben Tag der Impfung die Immunantwort auf Prevenar 13 nach der Grundimmunisierung verringern kann. Antworten auf die im Alter von 12 Monaten gegebene Boosterdosis wurden nicht beeinflusst. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Es liegen derzeit keine Daten über die gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen vor.

Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen vor.

Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber

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

In 2 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 3 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. Jedoch wurde keine langfristige Auswirkung auf die Spiegel der zirkulierenden Antikörper festgestellt.

In einer dritten Studie mit Erwachsenen im Alter von 50 bis 93 Jahren wurde gezeigt, dass Prevenar 13 gemeinsam mit dem saisonalen quadrivalenten inaktivierten Grippeimpfstoff (QIV) verabreicht werden kann. Die Immunantworten auf alle 4 QIV-Stämme waren bei gemeinsamer Gabe von Prevenar 13 und QIV im Vergleich zur alleinigen Gabe von QIV nicht unterlegen.

Die Immunantworten auf Prevenar 13 waren bei gemeinsamer Gabe von Prevenar 13 und QIV im Vergleich zur alleinigen Gabe von Prevenar 13 nicht unterlegen. Wie bei der gemeinsamen Gabe mit trivalenten Impfstoffen waren die Immunantworten auf einige Pneumokokken-Serotypen bei gemeinsamer Gabe beider Impfstoffe niedriger.

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 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff wurde nicht untersucht. In klinischen Studien, in denen Prevenar 13 ein Jahr nach 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde, waren die Immunantworten auf alle Serotypen niedriger als bei Verabreichung von Prevenar 13 an Personen, die nicht zuvor mit 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff immunisiert worden waren. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von 13valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff bei Schwangeren vor. Deshalb sollte eine Anwendung von Prevenar 13 während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 13valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

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

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

Prevenar 13 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Auswertung der Meldehäufigkeiten nach der Markteinführung ergab für Gruppen, die Prevenar 13 zusammen mit Infanrix hexa erhielten, im Vergleich zu Gruppen, die ausschließlich Prevenar 13 erhielten, ein potenziell erhöhtes Risiko für Krampfanfälle mit oder ohne Fieber sowie für HHE.

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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$), 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 4.429 gesunden Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen bei der 1. 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 bei Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Reizbarkeit, verminderter Appetit sowie vermehrter und/ oder verminderter Schlaf.

In einer klinischen Studie mit Säuglingen, die im Alter von 2, 3 und 4 Monaten geimpft wurden, wurde das Auftreten von Fieber ≥ 38 °C häufiger bei Säuglingen berichtet, denen 7valentes Prevenar zusammen mit Infanrix hexa verabreicht wurde (28,3 bis 42,3 %), als bei Säuglingen, die ausschließlich Infanrix hexa erhielten (15,6 bis 23,1 %). Nach einer Boosterdosis im Alter von 12 bis 15 Monaten hatten 50,0 % der Säuglinge, die 7valentes Prevenar gleichzeitig mit Infanrix hexa erhalten hatten, Fieber ≥ 38 °C, verglichen mit 33,6 % der Säuglinge, denen ausschließlich Infanrix hexa verabreicht wurde. Diese Reaktionen waren größtenteils moderat (≤ 39 °C) und vorübergehend.

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 klinischen Studien mit Prevenar 13 ermittelt wurden:

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtssödem, Dyspnoe, Bronchospasmus

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: verminderter Appetit
Häufig: Erbrechen; Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag
Gelegentlich: 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

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen:

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Die Sicherheit wurde bei 592 Kindern untersucht (294 Kinder im Alter von 5 bis 10 Jahren waren zuvor mit mindestens 1 Dosis Prevenar geimpft worden, und 298 Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren hatten keinen Pneumokokken-Impfstoff erhalten).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren waren:

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: verminderter Appetit
Häufig: Erbrechen; Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag; Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reizbarkeit; Erythem, Verhärtung/ Schwellung oder Schmerz/
Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle; Schläfrigkeit; mangelhafte
Schlafqualität; Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle
(einschließlich eingeschränkter Beweglichkeit)
Häufig: Fieber

Andere Nebenwirkungen, die in der Vergangenheit bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren beobachtet wurden, könnten ebenfalls in dieser Altersgruppe auftreten, wurden aber in dieser Studie nicht beobachtet. Der Grund hierfür ist möglicherweise die kleine Stichprobe.

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen

Bei Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellerkrankung, HIV-Infektion oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Müdigkeit, Arthralgie und Myalgie sehr häufig auftraten.

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

Die Sicherheit wurde in 7 klinischen Studien, an denen 91.593 Erwachsene im Alter zwischen 18 und 101 Jahren teilnahmen, ermittelt. Prevenar 13 wurde 48.806 Erwachsenen verabreicht; 2.616 (5,4 %) waren 50 bis 64 Jahre alt, und 45.291 (92,8 %) waren 65 Jahre und älter. Eine der 7 Studien enthielt eine Gruppe von Erwachsenen (n = 899) zwischen 18 und 49 Jahren, die Prevenar 13 erhielten und die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren. Unter allen mit Prevenar 13 geimpften Erwachsenen waren 1.916 Personen, die mindestens 3 Jahre zuvor den 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten hatten, und 46.890 Personen, die zuvor nicht mit dem 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren.

Ein Trend zu seltenerem Auftreten von Nebenwirkungen war mit höherem Alter assoziiert; Erwachsene über 65 Jahren berichteten (unabhängig vom Pneumokokken-Impfstatus) weniger Nebenwirkungen als jüngere Erwachsene, wobei die meisten Nebenwirkungen im Allgemeinen bei den jüngsten Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren auftraten.

Insgesamt waren die Häufigkeitskategorien in allen Altersgruppen ähnlich. Eine Ausnahme bildete das Erbrechen, das bei Erwachsenen von 18 bis 49 Jahren sehr häufig ($\geq 1/10$) und in allen anderen Altersgruppen häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) auftrat, sowie Fieber, das bei Erwachsenen von 18 bis 29 Jahren sehr häufig und in allen anderen Altersgruppen häufig auftrat. Starke Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle und starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms traten sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren und häufig in allen anderen Altersgruppen auf.

Nebenwirkungen in klinischen Studien

Lokalreaktionen und systemische Ereignisse wurden in 6 Studien nach jeder Impfung täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen sowie in einer weiteren Studie über einen Zeitraum von 7 Tagen erfasst. Die im Folgenden aufgeführten Häufigkeiten basieren auf den Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Prevenar 13 bei Erwachsenen ermittelt wurden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: verminderter Appetit

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Durchfall; Erbrechen (bei Erwachsenen zwischen 18 und 49 Jahren)

Häufig: Erbrechen (bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber)

Gelegentlich: Übelkeit

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtssödem, 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 (starke Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren); eingeschränkte Beweglichkeit des Arms (starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren)

Häufig: Fieber (sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren)

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.

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen

Bei Erwachsenen mit HIV-Infektion sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Fieber und Erbrechen sehr häufig und Übelkeit häufig auftraten.

Bei Erwachsenen mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Fieber und Erbrechen sehr häufig auftraten.

Einige abgefragte systemische Reaktionen wurden häufiger beobachtet, wenn Prevenar 13 gemeinsam mit trivalentem inaktiviertem 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).

Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung nach Markteinführung von Prevenar 13

Die folgenden Reaktionen gelten als Nebenwirkungen von Prevenar 13. Da diese Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen stammen, konnten die Häufigkeiten nicht ermittelt werden und gelten daher als unbekannt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Lymphadenopathie (lokalisiert im Bereich der Injektionsstelle)

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock; Angioödem

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Prevenar 13 ist aufgrund seiner Darreichungsform als Einzeldosis-Durchstechflasche 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

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

Säuglinge und Kinder 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 antimikrobiell-resistente IPD verursachen.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist die Inzidenz von Pneumokokken-Erkrankungen niedrig, bei bestehenden Grunderkrankungen ist das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko jedoch erhöht.

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

Pneumonie ist das häufigste klinische Erscheinungsbild einer Pneumokokken-Erkrankung bei Erwachsenen.

Die berichtete Inzidenz von ambulant erworbener Pneumonie (*community-acquired pneumonia*, CAP) und IPD in Europa ist je nach Land verschieden, nimmt ab einem Lebensalter von 50 Jahren zu und ist am höchsten bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren. *S. pneumoniae* ist die häufigste Ursache von CAP. Es wird geschätzt, dass *S. pneumoniae* für ca. 30 % aller CAP-Fälle, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, bei Erwachsenen in Industrieländern verantwortlich ist.

Bakteriämische Pneumonie (ca. 80 % der IPD-Fälle bei Erwachsenen), Bakteriämie ohne Fokus und Meningitis sind die häufigsten Manifestationen einer IPD bei Erwachsenen. Basierend auf Überwachungsdaten nach der Einführung von Prevenar, aber vor der Einführung von Prevenar 13 in Kinderimpfprogramme, dürften die Pneumokokken-Serotypen in Prevenar 13 für mindestens 50 bis 76 % (abhängig vom Land) der IPD-Fälle bei Erwachsenen verantwortlich sein.

Das Risiko für CAP und IPD bei Erwachsenen ist auch bei Vorliegen von chronischen Grunderkrankungen erhöht, insbesondere bei anatomischer oder funktioneller Asplenie, Diabetes mellitus, Asthma sowie chronischer Herz-Kreislauf-, Lungen-, Nieren- oder Lebererkrankung. Am höchsten ist es bei immunsupprimierten Patienten, wie z. B. bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder HIV-Infektion.

Klinische Immunogenitätsstudien mit Prevenar 13 bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

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 (zur Wirksamkeit von Prevenar (7-valent) bei Säuglingen und Kindern siehe unten). Die Immunantworten auf die 6 zusätzlichen Serotypen wurden ebenfalls gemessen.

Immunantworten von Säuglingen nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen

Klinische Studien wurden in mehreren europäischen Ländern und in den USA mit verschiedenen Impfschemata durchgeführt; darunter 2 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 2 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 $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 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 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 betragen die Prozentsätze der Prevenar13-Empfänger mit einem Serum-IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (Studie 006) bzw. 63,5 % (Studie 004).

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 (7valent) % (n = 277-279)	Unterschied (95 %-KI)
Serotypen in Prevenar (7valent)			
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)

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 (7valent) % (n = 277-279)	Unterschied (95 %-KI)
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 Ansprechrate in Studie 006 (87,1 %).

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 Prevenar13-Empfänger in den Studien 006 und 004 1 Monat nach der Grundimmunisierung einen OPA-Titer $\geq 1:8$.

Bei jedem der 6 zusätzlichen Serotypen induzierte Prevenar 13 in den Studien 004/ 006 1 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 Befunds für die Schutzwirkung ist nicht bekannt.

Immunantworten nach Grundimmunisierung mit 2 Dosen bei Säuglingen

Die Immunogenität nach Verabreichung von 2 Dosen an Säuglinge wurde in 4 Studien dokumentiert. Der Anteil der Säuglinge, die 1 Monat nach der 2. 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 Prevenar13-Studienarmen nach der Grundimmunisierung im Alter von 2 und 4 Monaten und nach der Boosterdosis im Alter von 12 Monaten vergleichbar. Bei den Prevenar13-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 Befunds ist nicht bekannt.

Boosterantworten nach Grundimmunisierung mit 2 und 3 Dosen bei Säuglingen

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 2 Dosen bzw. mit 3 Dosen für alle 13 Impfstoff-Serotypen vergleichbar.

Bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis 5 Jahren erzeugen altersgemäße Nachhol-Impfschemata (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 3 Dosen bei Säuglingen.

Die Persistenz von Antikörpern und das immunologische Gedächtnis wurden in einer Studie an gesunden Kindern untersucht, die mindestens 2 Jahre nach vorheriger Immunisierung eine Einzeldosis Prevenar 13 erhielten. Die vorherige Immunisierung kann entweder durch 4 Dosen Prevenar, durch eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen Prevenar, gefolgt von Prevenar 13 im Alter von 12 Monaten, oder durch 4 Dosen Prevenar 13 erfolgt sein.

Die Einzeldosis Prevenar 13 induzierte bei Kindern im Alter von etwa 3,4 Jahren, unabhängig vom Impfstatus (Impfung mit Prevenar oder Prevenar 13), eine robuste Antikörperantwort sowohl für die 7 gemeinsamen Serotypen als auch für die 6 zusätzlichen Serotypen in Prevenar 13.

Die Daten zur Überwachung von Pneumokokken-Erkrankungen seit der Einführung des 7valenten Prevenar im Jahr 2000 lassen nicht darauf schließen, dass die durch Prevenar im Säuglingsalter erzeugte Immunität mit der Zeit abgenommen hat.

Frühgeborene Säuglinge

Sicherheit und Immunogenität von Prevenar 13, verabreicht im Alter von 2, 3, 4 und 12 Monaten, wurden bei etwa 100 frühgeborenen Säuglingen beurteilt (mittleres geschätztes Gestationsalter [Estimated Gestational Age, EGA] 31 Wochen; Spannbreite 26 bis 36 Wochen) und mit etwa 100 termingerecht geborenen Säuglingen verglichen (mittleres EGA 39 Wochen; Spannbreite 37 bis 42 Wochen).

Ein Vergleich der Immunantworten bei frühgeborenen mit denen bei termingerecht geborenen Säuglingen erfolgte anhand des Anteils der Säuglinge, die 1 Monat nach der Grundimmunisierung eine Pneumokokken-Polysaccharid-bindende IgG-Antikörperkonzentration $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ erreichten. Dies entspricht dem Vorgehen, das bei den Immunogenitätsvergleichen von Prevenar 13 und Prevenar zur Anwendung kam und auf den Richtlinien der WHO basiert.

Mehr als 85 % der Frühgeborenen erreichten 1 Monat nach Grundimmunisierung eine Pneumokokken-Polysaccharid-bindende IgG-Antikörperkonzentration $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, außer für die Serotypen 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) und 6B (72,7 %). Für diese 3 Serotypen war der Anteil der Responder unter den frühgeborenen Säuglingen signifikant niedriger als unter den termingerecht geborenen Säuglingen. Etwa 1 Monat nach der Boosterdosis betrug der Probandenanteil in jeder Gruppe, der diesen gleichen Grenzwert der Antikörperkonzentration erreichte, > 97 %, mit Ausnahme für den Serotyp 3 (71 % bei frühgeborenen Säuglingen und 79 % bei termingerecht geborenen Säuglingen). Es ist unbekannt, ob das immunologische Gedächtnis für alle Serotypen bei Frühgeborenen induziert wird. Im Allgemeinen waren die Serotyp-spezifischen IgG-GMCs bei frühgeborenen Säuglingen niedriger als bei termingerecht geborenen Säuglingen.

Nach der Grundimmunisierung waren die OPA-GMTs bei frühgeborenen und bei termingerecht geborenen Säuglingen ähnlich, außer für Serotyp 5, der bei Frühgeborenen niedriger war. Nach der Boosterdosis waren die OPA-GMTs im Vergleich zu denen nach der Grundimmunisierung ähnlich oder niedriger für 4 Serotypen (4, 14, 18C, 19F) und waren statistisch signifikant höher für 6 der 13 Serotypen (1, 3, 5, 7F, 9V und 19A) bei frühgeborenen Säuglingen im Vergleich zu 10 der 13 Serotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A und 23F) bei termingerecht geborenen Säuglingen.

Kinder (12 bis 59 Monate), die vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert wurden

Nach Gabe einer Einzeldosis Prevenar 13 an Kinder (12 bis 59 Monate), die als vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert gelten (entweder 2- oder 3-Dosen-Grundimmunisierung plus Boosterimpfung), betrug der Anteil der Kinder, die IgG-Spiegel $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ und OPA-Titer $\geq 1:8$ erreichten, mindestens 90 %. Allerdings waren die IgG-GMC und OPA-GMT für 3 (Serotypen 1, 5 und 6A) der 6 zusätzlichen Serotypen niedriger als bei Kindern, die zuvor mindestens 1 Impfung mit Prevenar 13 erhalten hatten. Die klinische Relevanz der niedrigeren GMCs und GMTs ist derzeit unbekannt.

Ungeimpfte Kinder (12 bis 23 Monate)

Studien an ungeimpften Kindern (12 bis 23 Monate) mit Prevenar (7valent) zeigten, dass 2 Dosen erforderlich waren, um für 6B und 23F Serum-IgG-Konzentrationen zu erreichen, die denen ähnelten, die durch eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen induziert wurden.

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren

In einer offenen Studie mit 592 gesunden Kindern und Jugendlichen, einschließlich Asthma-Patienten (17,4 %), die möglicherweise eine Prädisposition für eine Pneumokokken-Infektion zeigten, löste Prevenar 13 Immunantworten auf alle 13 Serotypen aus. Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren, die zuvor mit mindestens 1 Dosis Prevenar geimpft worden waren, und Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren, die noch niemals einen Pneumokokken-Impfstoff erhalten hatten, wurde jeweils eine Einzeldosis Prevenar 13 verabreicht.

Im Vergleich zur Immunantwort nach der 4. Dosis von Prevenar bzw. Prevenar 13 bei Kleinkindern, die im Alter von 2, 4, 6 und 12 bis 15 Monaten geimpft worden waren, war sowohl bei den Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren als auch bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren die Immunogenität von Prevenar 13 der von Prevenar bezüglich der 7 gemeinsamen Serotypen und der von Prevenar 13 bezüglich der 6 zusätzlichen Serotypen anhand der Messungen des Serum-IgG nicht unterlegen.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren waren die OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung für 12 der 13 Serotypen (Ausnahme: Serotyp 3) den OPA-GMTs in der Altersgruppe 5 bis 10 Jahre nicht unterlegen.

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.

Effektivität von Prevenar 13

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD)

Vier Jahre nach der Einführung von Prevenar mit einer 2-Dosen-Grundimmunisierung von Säuglingen und Boosterimpfung im 2. Lebensjahr sowie einer Durchimpfungsrate von 94 % in England und Wales zeigten von Public Health England publizierte Daten einen Rückgang der durch die 7 Impfstoff-Serotypen verursachten Erkrankungen um 98 % (95 %-KI 95; 99). Vier Jahre nach der Umstellung auf Prevenar 13 betrug der zusätzliche Rückgang der Inzidenz von IPD durch die 7 in Prevenar enthaltenen Serotypen zwischen 76 % bei Kindern unter 2 Jahren und 91 % bei Kindern im Alter von 5-14 Jahren. Die Serotyp-spezifischen Rückgänge für jeden der 5 zusätzlichen in Prevenar 13 enthaltenen Serotypen (es wurden keine Fälle von IPD durch Serotyp 5 beobachtet) sind nach Alter in der Tabelle 2 dargestellt und reichten bei Kindern unter 5 Jahren von 68 % (Serotyp 3) bis zu 100 % (Serotyp 6A). Signifikante Rückgänge der Inzidenz wurden auch in älteren Altersgruppen beobachtet, die nicht mit Prevenar 13 geimpft worden waren (indirekter Effekt).

Tabelle 2: Serotyp-spezifische Anzahl der Fälle und Rückgang der Inzidenz von IPD in 2013/14 im Vergleich zu 2008/09-2009/10 (2008/10) nach Alter in England und Wales									
	< 5 Jahre			5 bis 64 Jahre			≥ 65 Jahre		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)
Zusätzliche Serotypen, die in Prevenar 13 enthalten sind									
1	59 (54)	5 (5)	91 % (98 %; 68 %)**	458 (382)	77 (71)	83 % (88 %; 74 %)**	102 (89)	13 (13)	87 % (94 %; 72 %)**
3	26 (24)	8 (8)	68 % (89 %; 6 %)	178 (148)	73 (68)	59 % (72 %; 38 %)**	256 (224)	143 (146)	44 % (57 %; 27 %)**
6A	10 (9)	0 (0)	100 % (100 %; 62 %)**	53 (44)	5 (5)	90 % (97 %; 56 %)**	94 (82)	5 (5)	95 % (99 %; 81 %)**
7F	90 (82)	8 (8)	91 % (97 %; 74 %)**	430 (361)	160 (148)	63 % (71 %; 50 %)**	173 (152)	75 (77)	56 % (70 %; 37 %)**
19A	85 (77)	7 (7)	91 % (97 %; 75 %)**	225 (191)	104 (97)	54 % (65 %; 32 %)**	279 (246)	97 (99)	65 % (75 %; 53 %)**
[§] Korrigiert entsprechend dem Anteil serotypisierter Proben, fehlenden Altersangaben, dem mit 2009/10 verglichenen Nenner und dem Trend der Gesamtzahl der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bis 2009/10 (danach wurde keine Trendkorrektur mehr verwendet) * 95 %-KI berechnet aus einem Poisson-Intervall auf Basis einer Überdispersion von 2,1, die aus einer Modellierung aller IPD-Daten aus 2000-06 vor Prevenar resultiert ** p < 0,005, um 6A abzudecken, wo p = 0,002									

Otitis media (OM)

In einer publizierten, in Israel durchgeführten Studie wurde unter Anwendung einer 2-Dosen-Grundimmunisierung plus Boosterimpfung im 2. Lebensjahr die Wirkung von Prevenar 13 auf OM in einem populationsbasierten System der aktiven Überwachung dokumentiert. Hierbei wurde bei unter 2 Jahre alten israelischen Kindern mit OM eine Tympanozentese mit Kultivierung der Mittelohrflüssigkeit vorgenommen.

Nach der Einführung von Prevenar und später Prevenar 13 kam es zu einem Rückgang der Inzidenz der durch die Prevenar-Serotypen sowie Serotyp 6A verursachten OM von 2,1 auf 0,1 Fälle pro 1.000 Kinder (95 %) sowie zu einem Rückgang der Inzidenz der durch die zusätzlichen Prevenar 13-Serotypen 1, 3, 5, 7F und 19A verursachten OM von 0,9 auf 0,1 Fälle pro 1.000 Kinder (89 %). Die

jährliche Inzidenz von OM durch Pneumokokken insgesamt sank zwischen Juli 2004 (vor der Einführung von Prevenar) und Juni 2013 (nach der Einführung von Prevenar 13) von 9,6 auf 2,1 Fälle pro 1.000 Kinder (78 %).

Pneumonie

In einer französischen multizentrischen Beobachtungsstudie, in der die Zeiträume vor und nach der Umstellung von Prevenar auf Prevenar 13 verglichen wurden, kam es zu einem 16%-igen Rückgang (von 2.060 auf 1.725 Fälle) aller ambulant erworbenen Fälle von Pneumonie (CAP) in Notfallabteilungen bei Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 15 Jahren.

Der Rückgang betrug 53 % (von 167 auf 79 Fälle, $p < 0,001$) für CAP-Fälle mit Pleuraerguss und 63 % (von 64 auf 24 Fälle, $p < 0,001$) für mikrobiologisch bestätigte, durch Pneumokokken verursachte CAP-Fälle. Im 2. Jahr nach der Einführung von Prevenar 13 sank die Gesamtzahl der CAP-Fälle, die von den 6 zusätzlichen in Prevenar 13 enthaltenen Impfstoff-Serotypen verursacht wurden, von 27 auf 7 Isolate (74 %).

Der Rückgang der Fälle von Pneumonie jeglicher Ursache war am stärksten ausgeprägt in den jüngeren geimpften Altersgruppen, mit einer Abnahme um 31,8 % (von 757 auf 516 Fälle) bei den unter 2-Jährigen und um 16,6 % (von 833 auf 695 Fälle) bei den 2-5-Jährigen. Die Inzidenz bei älteren, vorwiegend nicht geimpften Kindern (> 5 Jahre) änderte sich im Laufe der Studie nicht.

In einem fortlaufenden Überwachungssystem (2004 bis 2013) in Süd-Israel wurde die Wirkung von Prevenar und später Prevenar 13 auf CAP bei Kindern unter 5 Jahren dokumentiert, bei denen eine 2-Dosen-Grundimmunisierung mit einer Boosterimpfung im 2. Lebensjahr angewendet wurde. Nach der Einführung von Prevenar 13 kam es im Vergleich zu der Zeit vor der Einführung von Prevenar zu einem Rückgang von ambulanten Patienten mit alveolärer CAP um 68 % (95 %-KI 73; 61) und von Krankenhauseinweisungen aufgrund alveolärer CAP um 32 % (95 %-KI 39; 22).

Wirkung auf die nasopharyngeale Besiedlung

In einer Beobachtungsstudie in Frankreich an Kindern mit akuter Otitis media wurden Änderungen der nasopharyngealen (NP) Besiedlung durch Pneumokokken-Serotypen nach der Markteinführung von Prevenar (7valent) und später Prevenar 13 ausgewertet. Prevenar 13 führte im Vergleich zu Prevenar zu einer signifikanten Reduktion der NP Besiedlung durch die 6 zusätzlichen Serotypen (und Serotyp 6C) insgesamt sowie jeweils individuell durch Serotyp 6C, 7F und 19A. Eine Reduktion der Besiedlung wurde ebenfalls für Serotyp 3 gefunden (2,5 % vs. 1,1 %; $p = 0,1$). Eine Besiedlung durch die Serotypen 1 und 5 wurde nicht beobachtet.

Die Wirkung einer Pneumokokken-Konjugatimpfung auf die nasopharyngeale Besiedlung wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie in Israel untersucht, in der Säuglinge Prevenar 13 oder Prevenar (7valent) im Alter von 2, 4, 6 und 12 Monaten erhielten. Prevenar 13 reduzierte im Vergleich zu Prevenar signifikant neue Befunde einer NP Besiedlung durch die 6 zusätzlichen Serotypen (und Serotyp 6C) insgesamt sowie jeweils individuell durch Serotyp 1, 6A, 6C, 7F und 19A. Es wurde keine Reduktion für Serotyp 3 gefunden, für Serotyp 5 war die Besiedlung zu selten, um die Wirksamkeit zu beurteilen. Für 6 der übrigen 7 gemeinsamen Serotypen waren die Häufigkeiten einer NP Besiedlung in beiden Impfstoffgruppen ähnlich; für Serotyp 19F wurde eine signifikante Reduktion beobachtet.

In dieser Studie wurden Reduktionen von *S. pneumoniae*-Serotypen 19A, 19F und 6A nachgewiesen, die gegenüber zahlreichen Antibiotika unempfindlich sind. Abhängig von Serotyp und Antibiotikum lagen die Abnahmen in einem Bereich zwischen 34 % und 62 %.

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

Die Wirksamkeit von 7valentem Prevenar wurde in 2 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 bis 15 Monaten erhielten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus diesen Studien (bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media) sind unten aufgeführt (Tabelle 3).

Untersuchung	n	VE²	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			

Effektivität von Prevenar (7valent)

Die Effektivität (direkte und indirekte Wirkung) von 7valentem Prevenar gegen Pneumokokken-Erkrankungen wurde sowohl in Grundimmunisierungsprogrammen mit 3 Dosen als auch mit 2 Dosen, jeweils gefolgt von einer Boosterdosis, untersucht (Tabelle 4). Nach der breiten Anwendung von Prevenar wurde die Inzidenz von IPD durchgängig und beträchtlich reduziert.

Unter Verwendung der Screening-Methode 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.

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

⁴Kinder < 5 Jahren. Januar 2005 bis Dezember 2007. Vollständige Effektivitätsdaten für das 2+1-Standardimpfschema noch nicht verfügbar.

Akute Otitis media

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 der Datenbank einer großen US-Versicherung 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 bis 43,1 %), Verschreibungen wegen AOM um 41,9 % zurück (2004 im Vergleich zu 1997 bis 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 bis 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.

Wirksamkeitsstudie bei Erwachsenen ab 65 Jahre

Die Wirksamkeit von Prevenar 13 gegen Pneumokokken-CAP und –IPD, die durch im Impfstoff enthaltene Serotypen (Vakzine-Typen, VT) verursacht werden, wurde in einer groß angelegten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie in den Niederlanden untersucht (Studie zur Immunisierung von Erwachsenen gegen ambulant erworbene Pneumonien/ Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA). 84.496 Teilnehmer im Alter ab 65 Jahre wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine einzelne Impfung mit Prevenar 13 oder Placebo.

In die CAPiTA-Studie wurden Freiwillige im Alter ab 65 Jahre aufgenommen, die sich in ihren demographischen und gesundheitlichen Merkmalen von Personen unterscheiden können, die eine Impfung anstreben.

Bei ca. 2 % dieser Population (n = 1.814 Teilnehmer) wurde eine erste Episode von krankenhauspflichtiger, durch Thorax-Röntgenbild bestätigter Pneumonie identifiziert. Von diesen wurden 329 Fälle als Pneumokokken-CAP bestätigt und 182 Fälle waren VT Pneumokokken-CAP innerhalb der Per-protocol-Population und der modifizierten Intent-to-treat (mITT)-Population.

Die Wirksamkeit wurde für die primären und sekundären Endpunkte in der Per-protocol-Population nachgewiesen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Impfstoffwirksamkeit (VE) für die primären und sekundären Endpunkte der CAPiTA-Studie (Per-protocol-Population)					
Wirksamkeitsendpunkt	Fälle			VE (%) (95,2 %-KI)	p-Wert
	Gesamt	Prevenar 13 group	Placebo group		
<i>Primärer Endpunkt</i>					
Erste Episode von bestätigter VT Pneumokokken-CAP	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Sekundäre Endpunkte</i>					

Erste Episode von bestätigter NB/NI¹ VT Pneumokokken-CAP	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
Erste Episode von VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – nicht-bakteriämisch/nicht-invasiv					
² VT-IPD – durch Impfstoff-Serotypen verursachte invasive Pneumokokken-Erkrankung					

Die Schutzwirkung gegen eine erste Episode von VT Pneumokokken-CAP, NB/NI VT Pneumokokken-CAP und VT-IPD hielt während der gesamten Dauer der 4-jährigen Studie an.

Die Studie war nicht darauf angelegt, den Nachweis der Wirksamkeit in Untergruppen der Studienpopulation zu erbringen, und die Anzahl an Teilnehmern im Alter ab 85 Jahre war nicht ausreichend, um die Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nachzuweisen.

In einer Post-hoc-Analyse wurden die folgenden Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit gegenüber klinischer CAP bewertet (gemäß Definition in der CAPiTA-Studie und basierend auf klinischen Befunden, ungeachtet des radiologischen Nachweises von Infiltraten oder ätiologischer Bestätigung): Impfstoffwirksamkeit (VE), Rückgang der Inzidenzrate (Incidence Rate Reduction, IRR) und Anzahl der notwendigen Impfungen (Number needed to vaccinate, NNV) (Tabelle 6).

IRR, auch als durch Impfung vermeidbare Erkrankungsinzidenz bezeichnet, entspricht der Anzahl der durch Impfung vermeidbaren Krankheitsfälle pro 100.000 Personenjahre Beobachtung.

In Tabelle 6 ist die Anzahl notwendiger Impfungen eine Kennzahl, die die Anzahl von Personen quantifiziert, die zur Vermeidung eines klinischen CAP-Falls geimpft werden müssen (NNV).

Tabelle 6: Impfstoffwirksamkeit (VE) gegen klinische CAP*							
	Episoden		Impfstoffwirksamkeit ¹ % (95 %-KI) (1-seitiger p-Wert)	Inzidenz pro 100.000 Personenjahre unter Beobachtung (PYO)		Rückgang der Inzidenzrate ² (95 %-KI)	Anzahl notwendiger Impfungen ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse alle Episoden	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analyse erste Episode	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

* Patienten mit mindestens 2 der folgenden Symptome: Husten, eitriges Sputum, Temperatur > 38 °C oder < 36,1 °C, Pneumonie (auskultatorischer Befund), Leukozytose, C-reaktives Protein > 3 ULN (Upper Limit of Normal: Obergrenze des Normbereichs), Hypoxämie mit einem Sauerstoffpartialdruck von < 60 mmHg beim Einatmen von Raumluft.

¹ Berechnung der VE mittels Poisson-Regressionsmodell mit Zufallseffekten

² Pro 100.000 Personenjahre unter Beobachtung. Berechnung der IRR als Inzidenz in der Placebo-Gruppe abzüglich der Inzidenz in der Impfstoffgruppe; war mathematisch äquivalent der VE × Inzidenz in der Placebo-Gruppe.

³ Basierend auf 5-jähriger Schutzdauer. NNV ist keine Rate, sondern entspricht der Anzahl der vermiedenen Fälle bei Impfung einer bestimmten Anzahl an Personen. NNV berücksichtigt auch die Studiendauer oder Dauer der Schutzwirkung und wird berechnet als 1 geteilt durch das Produkt von IRR und Schutzdauer (oder Studiendauer) (=1/(IRR × Dauer)).

Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen ab 18 Jahre und älteren Personen

Bei Erwachsenen wurde kein mit einer Schutzwirkung assoziierter Antikörper-Grenzwert der Konzentration der Serotyp-spezifischen Pneumokokken-Polysaccharid-bindenden IgG-Antikörper 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 1 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 % reduziert.

Die pivotalen Studien zu Prevenar 13 sollten zeigen, dass 1 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.

5 klinische Studien wurden in Europa und den USA zur Beurteilung der Immunogenität von Prevenar 13 in verschiedenen Altersgruppen im Bereich von 18 bis 95 Jahren durchgeführt. Klinische Studien mit Prevenar 13 liefern derzeit Daten zur Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, einschließlich Erwachsenen ab einem Alter von 65 Jahren, die 5 Jahre vor Einschluss in die Studie mit 1 oder mehreren Dosen von 23valentem Pneumokokken-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 alkoholischer Lebererkrankung) und Erwachsene mit Risikofaktoren wie z. B. Rauchen und Alkoholmissbrauch.

Immunogenität und Sicherheit von Prevenar 13 wurden für Erwachsene im Alter von 18 Jahren und darüber, einschließlich solchen, die zuvor mit einem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, nachgewiesen.

Nicht zuvor mit 23valentem 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 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff. In derselben Studie erhielt eine andere Gruppe Erwachsener im Alter von 50 bis 59 Jahren und eine andere Gruppe Erwachsener im Alter von 18 bis 49 Jahren 1 Einzeldosis Prevenar 13.

Tabelle 7 vergleicht die OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei 60- bis 64-Jährigen nach Gabe 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff und bei 50- bis 59-Jährigen nach Gabe 1 Einzeldosis Prevenar 13.

Tabelle 7: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 oder 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) gegeben wurde, und bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 59 Jahren, denen Prevenar 13 gegeben wurde^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 versus	
	50-59 Jahre	60-64 Jahre	60-64 Jahre	50-59 versus		PPSV23,	
	n = 350-384	n = 359-404	n = 367-402	60-64 Jahre		60-64 Jahre	
Serotyp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95 %-KI)	GMR	(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	2.833	2.062	1.295	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 [†]	4.328	2.593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3.212	1.984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1.520	1.120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1.726	1.164	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	1.939	1.726	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 stärkeres Ansprechen 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.

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 23valenten Pneumokokken-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 Prevenar13-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 1 Einzeldosis Prevenar 13 erhielten, waren die OPA-Titer für Serotyp 6A signifikant höher als bei Erwachsenen ≥ 60 Jahre, die 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhielten.

1 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.

	OPA-GMT-Ausgangswerte	OPA-GMT-Werte 1 Jahr nach Prevenar 13
Erwachsene im Alter von 50 bis 59 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren	5 bis 45	20 bis 1.234
Erwachsene im Alter von 60 bis 64 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren	5 bis 37	19 bis 733

Tabelle 8 zeigt OPA-GMTs 1 Monat nach 1 Einzeldosis Prevenar 13 bei 18- bis 49-Jährigen im Vergleich zu 60- bis 64-Jährigen.

Tabelle 8: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren und von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 gegeben wurde^{a,b}				
	18-49 Jahre n = 836-866	60-64 Jahre n = 359-404	18-49 Jahre im Vergleich zu 60-64 Jahre	
Serotyp	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95 %-KI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4.747	2.062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Nicht-Unterlegenheit war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 0,5.
^b Statistisch signifikant stärkeres Ansprechen war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 1.
^c Konfidenzintervalle (KI) für das Verhältnis sind Rücktransformationen eines Konfidenzintervalls, das auf der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der Logarithmen der Messwerte basiert.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren waren die OPA-GMTs für alle 13 Serotypen in Prevenar 13 dem Prevenar13-Ansprechen bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren nicht unterlegen.

1 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.

	OPA-GMT-Ausgangswerte	OPA-GMT-Werte 1 Jahr nach Prevenar 13
Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft wurden	5 bis 186	23 bis 2.948

Zuvor mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

Ein Vergleich der Immunantworten auf Prevenar 13 und 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erfolgte in einer Head-to-Head-Studie mit Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, die 1 Einzeldosis des Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs mindestens 5 Jahre vor der Impfung in der Studie erhalten hatten.

Tabelle 9 zeigt einen Vergleich der OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde.

Tabelle 9: OPA-GMTs bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder Prevenar 13 oder 23valenter Pneumokokken-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	GMR	(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 [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1.261	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[†], 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.

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 23valenten Pneumokokken-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 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff.

1 Jahr nach Impfung mit Prevenar 13 waren bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und darüber, die mindestens 5 Jahre vor Aufnahme in die Studie mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden 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.

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

Immunantworten bei besonderen Personengruppen

Personen mit den nachfolgend beschriebenen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen. Die klinische Relevanz der durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel bei diesen besonderen Personengruppen ist nicht bekannt.

Sichelzellerkrankheit

In einer offenen, einarmigen Studie, die in Frankreich, Italien, dem Vereinigten Königreich, den

Vereinigten Staaten, im Libanon, in Ägypten und in Saudi-Arabien durchgeführt wurde, erhielten 158 Kinder und Jugendliche mit Sichelzellerkrankung, die ≥ 6 und < 18 Jahre alt und mindestens 6 Monate vor Aufnahme in die Studie mit 1 oder mehreren Dosen eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs geimpft worden waren, 2 Dosen Prevenar 13 im Abstand von 6 Monaten. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. Dosis waren die Immunantworten vergleichbar mit denen nach der 1. Dosis. 1 Jahr nach der 2. Dosis waren die mittels IgG-GMCs und OPA-GMTs gemessenen Antikörperspiegel höher als die vor der Verabreichung der 1. Dosis Prevenar 13, außer bei den IgG-GMCs für die Serotypen 3 und 5, die numerisch ähnlich waren.

Zusätzliche Daten zur Immunogenität von Prevenar (7valent): 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 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhielten. Nach der Grundimmunisierung hatten 95,6 % der Probanden Antikörperspiegel von mindestens 0,35 $\mu\text{g/ml}$ 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.

HIV-Infektion

Nicht zuvor mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpfte Kinder und Erwachsene

HIV-infizierte Kinder und Erwachsene mit $\text{CD4} \geq 200$ Zellen/ μl (Mittelwert 717,0 Zellen/ μl) und einer Viruslast < 50.000 Kopien/ml (Mittelwert 2.090,0 Kopien/ml), bei denen keine aktive mit AIDS in Zusammenhang stehende Erkrankung vorlag und die zuvor nicht mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpft worden waren, erhielten 3 Dosen Prevenar 13. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde anschließend 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs verabreicht. Der Abstand zwischen den Dosen betrug 1 Monat. Die Immunantworten wurden bei 259 bis 270 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach jeder Impfstoffdosis ermittelt. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar 13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis.

Zuvor mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre mit $\text{CD4} \geq 200$ Zellen/ μl (Mittelwert 609,1 Zellen/ μl) und einer Viruslast < 50.000 Kopien/ml (Mittelwert 330,6 Kopien/ml), bei denen keine aktive mit AIDS in Zusammenhang stehende Erkrankung vorlag und die mindestens 6 Monate vor Aufnahme in die Studie mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, erhielten 3 Dosen Prevenar 13, und zwar zu Studienbeginn sowie 6 Monate und 12 Monate nach der 1. Prevenar13-Dosis. Die Immunantworten wurden bei 231 bis 255 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach jeder Dosis Prevenar 13 ermittelt. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis. In der Studie hatten 162 Probanden zuvor 1 Dosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhalten, 143 Probanden 2 Dosen und 26 Probanden hatten mehr als 2 Dosen 23valenten Polysaccharidimpfstoff erhalten. Probanden, die zuvor 1 oder mehrere Dosen 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhielten, zeigten im Vergleich mit Probanden, die eine einzelne vorherige Dosis erhielten, eine ähnliche Immunantwort.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Kinder und Erwachsene mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) im Alter von ≥ 2 Jahren mit kompletter hämatologischer Remission der Grunderkrankung oder mit sehr guter

partieller Remission bei Lymphom und Myelom erhielten 3 Dosen Prevenar 13, wobei der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat betrug. Die 1. Dosis wurde 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht. Die 4. (Booster-)Dosis von Prevenar 13 wurde 6 Monate nach der 3. Dosis verabreicht. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs 1 Monat nach der 4. Dosis Prevenar 13 verabreicht. Die Immunantworten wurden bei 168 bis 211 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach der Impfung mittels IgG-GMCs ermittelt. Die induzierten Prevenar-13-Antikörperspiegel waren nach jeder Dosis Prevenar 13 erhöht. Nach der 4. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten für alle Serotypen signifikant höher als die nach der 3. Dosis. Funktionale Antikörpertiter (OPA-Titer) wurden in dieser Studie nicht bestimmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur akuten Toxizität, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur lokalen Verträglichkeit und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Bernsteinsäure
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvanzien 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

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 Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen aus latexfreiem, grauem Chlorbutyl-Kautschuk, einer Flip-off-Versiegelung aus Aluminium und einer Flip-off-Kappe aus Polypropylen

Packungsgrößen: 1, 5, 10, 25 und 50

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. Dies ist kein Anzeichen für eine Minderung der Qualität.

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

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/590/007
EU/1/09/590/008
EU/1/09/590/009
EU/1/09/590/010
EU/1/09/590/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Dezember 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prevenar 13 Injektionssuspension in Mehrdosenbehältnis
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 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, adsorbiert an Aluminiumphosphat

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 32 µg CRM₁₉₇-Trägerprotein und 0,125 mg Aluminium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Es handelt sich um eine Darreichungsform zur Mehrfachentnahme. Angaben zur Anzahl der Dosen pro Behältnis siehe Abschnitt 6.5.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in Mehrdosenbehältnis (4 Dosen).
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, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Wochen bis 17 Jahren.

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Erwachsenen ab 18 Jahre und älteren Personen.

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 Risiko von invasiven Erkrankungen und Pneumonien in den verschiedenen Altersgruppen, bestehende Grunderkrankungen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Impfschemata für Prevenar 13 sollten den offiziellen Impfempfehlungen folgen.

Dosierung

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

Es wird empfohlen, bei Säuglingen, die bei der 1. Impfung Prevenar 13 erhalten, die Impfserie mit Prevenar 13 zu Ende zu führen.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

Grundimmunisierung mit 3 Dosen

Das empfohlene Impfschema besteht aus 4 Dosen von je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis normalerweise im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Die 1. Dosis kann auch bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die 4. (Booster-)Impfung wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen.

Grundimmunisierung mit 2 Dosen

Wird Prevenar 13 im Rahmen eines Standard-Impfprogramms für Säuglinge verwendet, kann ein alternatives Impfschema mit 3 Dosen von je 0,5 ml angewendet werden. Die 1. Dosis kann ab einem Alter von 2 Monaten verabreicht werden, die 2. Dosis 2 Monate danach. Die 3. (Booster-)Dosis wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Frühgeborene Säuglinge (< 37 Schwangerschaftswochen)

Bei frühgeborenen Säuglingen besteht das empfohlene Impfschema aus 4 Dosen von je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis im Alter von 2 Monaten verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Die 1. Dosis kann auch bereits im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Die 4. (Booster-)Impfung wird im Alter von 11 bis 15 Monaten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ungeimpfte Säuglinge und Kinder ab einem Alter von 7 Monaten

Säuglinge im Alter von 7 bis 11 Monaten

2 Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 1 Monat. Eine 3. Dosis wird im 2. Lebensjahr empfohlen.

Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten

2 Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 2 Monaten (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren

1 Einzeldosis von 0,5 ml.

Prevenar13-Impfschema für Säuglinge und Kinder, die zuvor mit Prevenar (7valent) (*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.

Kleinkinder (12 bis 59 Monate), die vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert wurden
Kleinkinder, die als vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert gelten, sollten 1 Dosis von 0,5 ml Prevenar 13 erhalten, um eine Immunantwort auf die 6 zusätzlichen Serotypen auszulösen. Diese Prevenar13-Dosis sollte frühestens 8 Wochen nach der letzten Impfung mit Prevenar (7valent) gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren

Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren können 1 Einzeldosis Prevenar 13 erhalten, wenn sie zuvor mit 1 oder mehreren Dosen Prevenar geimpft worden sind. Die Dosis Prevenar 13 sollte mindestens 8 Wochen nach der letzten Dosis Prevenar (7valent) verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

1 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 Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff vorgesehen ist, Prevenar 13 zuerst gegeben werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Besondere Personengruppen

Personen mit Grunderkrankungen, die eine invasive Pneumokokken-Erkrankung begünstigen können (z. B. Sichelzellerkrankung oder HIV-Infektion), einschließlich solchen, die zuvor mit 1 oder mehreren Dosen eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs geimpft wurden, können mindestens 1 Dosis Prevenar 13 erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) besteht das empfohlene Impfschema aus 4 Dosen von je 0,5 ml Prevenar 13. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht wird und der Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat beträgt. Eine 4. (Booster-)Dosis wird 6 Monate nach der 3. Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 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 die Wirkstoffe, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Diphtherie-Toxoid.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Prevenar 13 an Personen, die an einer schweren akuten fieberigen 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. Für aktuelle epidemiologische Informationen Ihres Landes sollten Sie die zuständige nationale Organisation kontaktieren.

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.

Daten zur Sicherheit und Immunogenität liegen für eine begrenzte Zahl von Personen mit Sichelzellerkrankung, HIV-Infektion oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Personen aus anderen spezifischen immungeschwächten Gruppen (z. B. Krebserkrankung oder nephrotisches Syndrom) sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität für Prevenar 13 verfügbar und über eine Impfung sollte individuell entschieden werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 7valente Impfstoff Prevenar (Grundimmunisierung mit 3 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 Prevenar13-Grundimmunisierung erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs ersetzt nicht die Anwendung von 23valenten 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 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten. Der Zeitabstand zwischen dem 13valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 13) und dem 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff sollte mindestens 8 Wochen betragen. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, ob die Gabe eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs an ungeimpfte Kinder oder an Kinder, die mit Prevenar 13

geimpft wurden, zu einer reduzierten Immunantwort gegenüber weiteren Prevenar13-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 extrem Frühgeborene (geboren in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) und insbesondere an solche mit anamnestic 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).

Wird Prevenar 13 zusammen mit Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) verabreicht, ist die Häufigkeit von Fieberreaktionen ähnlich wie bei gleichzeitiger Verabreichung von 7valentem Prevenar und Infanrix hexa (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhte Meldehäufigkeiten von Krampfanfällen (mit oder ohne Fieber) und hypoton-hyporesponsiver Episode (HHE) wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Prevenar 13 und Infanrix hexa beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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 zusammen 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- (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu Infanrix hexa), Meningokokken-Serogruppe-C-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Varicella- und Rotavirus-Antigen.

Prevenar 13 kann Kindern im Alter von 12–23 Monaten, die gemäß den lokalen Empfehlungen zuvor ausreichend mit Prevenar 13 grundimmunisiert wurden, auch zusammen mit dem Meningokokken-Gruppen A, C, W-135 und Y-Polysaccharid-Tetanustoxoid-Konjugatimpfstoff verabreicht werden.

Daten aus einer klinischen Studie nach der Zulassung, die den Einfluss einer prophylaktischen Gabe von Antipyretika (Ibuprofen und Paracetamol) auf die Immunantwort auf Prevenar 13 untersuchte, deuten darauf hin, dass die Gabe von Paracetamol gleichzeitig mit oder am selben Tag der Impfung die Immunantwort auf Prevenar 13 nach der Grundimmunisierung verringern kann. Antworten auf die im Alter von 12 Monaten gegebene Boosterdosis wurden nicht beeinflusst. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Es liegen derzeit keine Daten über die gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen vor.

Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen vor.

Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber

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

verabreicht werden.

In 2 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 3 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. Jedoch wurde keine langfristige Auswirkung auf die Spiegel der zirkulierenden Antikörper festgestellt.

In einer dritten Studie mit Erwachsenen im Alter von 50 bis 93 Jahren wurde gezeigt, dass Prevenar 13 gemeinsam mit dem saisonalen quadrivalenten inaktivierten Grippeimpfstoff (QIV) verabreicht werden kann. Die Immunantworten auf alle 4 QIV-Stämme waren bei gemeinsamer Gabe von Prevenar 13 und QIV im Vergleich zur alleinigen Gabe von QIV nicht unterlegen.

Die Immunantworten auf Prevenar 13 waren bei gemeinsamer Gabe von Prevenar 13 und QIV im Vergleich zur alleinigen Gabe von Prevenar 13 nicht unterlegen. Wie bei der gemeinsamen Gabe mit trivalenten Impfstoffen waren die Immunantworten auf einige Pneumokokken-Serotypen bei gemeinsamer Gabe beider Impfstoffe niedriger.

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 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff wurde nicht untersucht. In klinischen Studien, in denen Prevenar 13 ein Jahr nach 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde, waren die Immunantworten auf alle Serotypen niedriger als bei Verabreichung von Prevenar 13 an Personen, die nicht zuvor mit 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff immunisiert worden waren. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von 13valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff bei Schwangeren vor. Deshalb sollte eine Anwendung von Prevenar 13 während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 13valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

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

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

Prevenar 13 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Auswertung der Meldehäufigkeiten nach der Markteinführung ergab für Gruppen, die Prevenar 13 zusammen mit Infanrix hexa erhielten, im Vergleich zu Gruppen, die ausschließlich Prevenar 13 erhielten, ein potenziell erhöhtes Risiko für Krampfanfälle mit oder ohne Fieber sowie für HHE.

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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$), 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 4.429 gesunden Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen bei der 1. 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 bei Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Reizbarkeit, verminderter Appetit sowie vermehrter und/ oder verminderter Schlaf.

In einer klinischen Studie mit Säuglingen, die im Alter von 2, 3 und 4 Monaten geimpft wurden, wurde das Auftreten von Fieber ≥ 38 °C häufiger bei Säuglingen berichtet, denen 7valentes Prevenar zusammen mit Infanrix hexa verabreicht wurde (28,3 bis 42,3 %), als bei Säuglingen, die ausschließlich Infanrix hexa erhielten (15,6 bis 23,1 %). Nach einer Boosterdosis im Alter von 12 bis 15 Monaten hatten 50,0 % der Säuglinge, die 7valentes Prevenar gleichzeitig mit Infanrix hexa erhalten hatten, Fieber ≥ 38 °C, verglichen mit 33,6 % der Säuglinge, denen ausschließlich Infanrix hexa verabreicht wurde. Diese Reaktionen waren größtenteils moderat (≤ 39 °C) und vorübergehend.

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 klinischen Studien mit Prevenar 13 ermittelt wurden:

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtssödem, Dyspnoe, Bronchospasmus

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: verminderter Appetit
Häufig: Erbrechen; Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag
Gelegentlich: 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

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen:

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Die Sicherheit wurde bei 592 Kindern untersucht (294 Kinder im Alter von 5 bis 10 Jahren waren zuvor mit mindestens 1 Dosis Prevenar geimpft worden, und 298 Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren hatten keinen Pneumokokken-Impfstoff erhalten).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren waren:

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: verminderter Appetit
Häufig: Erbrechen; Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag; Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reizbarkeit; Erythem, Verhärtung/ Schwellung oder Schmerz/
Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle; Schläfrigkeit; mangelhafte
Schlafqualität; Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle
(einschließlich eingeschränkter Beweglichkeit)
Häufig: Fieber

Andere Nebenwirkungen, die in der Vergangenheit bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren beobachtet wurden, könnten ebenfalls in dieser Altersgruppe auftreten, wurden aber in dieser Studie nicht beobachtet. Der Grund hierfür ist möglicherweise die kleine Stichprobe.

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen

Bei Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellerkrankung, HIV-Infektion oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Müdigkeit, Arthralgie und Myalgie sehr häufig auftraten.

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

Die Sicherheit wurde in 7 klinischen Studien, an denen 91.593 Erwachsene im Alter zwischen 18 und 101 Jahren teilnahmen, ermittelt. Prevenar 13 wurde 48.806 Erwachsenen verabreicht; 2.616 (5,4 %) waren 50 bis 64 Jahre alt, und 45.291 (92,8 %) waren 65 Jahre und älter. Eine der 7 Studien enthielt eine Gruppe von Erwachsenen (n = 899) zwischen 18 und 49 Jahren, die Prevenar 13 erhielten und die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren. Unter allen mit Prevenar 13 geimpften Erwachsenen waren 1.916 Personen, die mindestens 3 Jahre zuvor den 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten hatten, und 46.890 Personen, die zuvor nicht mit dem 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren.

Ein Trend zu seltenerem Auftreten von Nebenwirkungen war mit höherem Alter assoziiert; Erwachsene über 65 Jahren berichteten (unabhängig vom Pneumokokken-Impfstatus) weniger Nebenwirkungen als jüngere Erwachsene, wobei die meisten Nebenwirkungen im Allgemeinen bei den jüngsten Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren auftraten.

Insgesamt waren die Häufigkeitskategorien in allen Altersgruppen ähnlich. Eine Ausnahme bildete das Erbrechen, das bei Erwachsenen von 18 bis 49 Jahren sehr häufig ($\geq 1/10$) und in allen anderen Altersgruppen häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) auftrat, sowie Fieber, das bei Erwachsenen von 18 bis 29 Jahren sehr häufig und in allen anderen Altersgruppen häufig auftrat. Starke Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle und starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms traten sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren und häufig in allen anderen Altersgruppen auf.

Nebenwirkungen in klinischen Studien

Lokalreaktionen und systemische Ereignisse wurden in 6 Studien nach jeder Impfung täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen sowie in einer weiteren Studie über einen Zeitraum von 7 Tagen erfasst. Die im Folgenden aufgeführten Häufigkeiten basieren auf den Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Prevenar 13 bei Erwachsenen ermittelt wurden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: verminderter Appetit

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Durchfall; Erbrechen (bei Erwachsenen zwischen 18 und 49 Jahren)

Häufig: Erbrechen (bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber)

Gelegentlich: Übelkeit

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtssödem, 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 (starke Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren); eingeschränkte Beweglichkeit des Arms (starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren)

Häufig: Fieber (sehr häufig bei Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren)

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.

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen

Bei Erwachsenen mit HIV-Infektion sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Fieber und Erbrechen sehr häufig und Übelkeit häufig auftraten.

Bei Erwachsenen mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind die Nebenwirkungshäufigkeiten ähnlich, außer dass Fieber und Erbrechen sehr häufig auftraten.

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).

Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung nach Markteinführung von Prevenar 13

Die folgenden Reaktionen gelten als Nebenwirkungen von Prevenar 13. Da diese Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen stammen, konnten die Häufigkeiten nicht ermittelt werden und gelten daher als unbekannt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Lymphadenopathie (lokalisiert im Bereich der Injektionsstelle)

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock; Angioödem

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Säuglingen und Kindern gab es 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

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

Säuglinge und Kinder 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 antimikrobiell-resistente IPD verursachen.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist die Inzidenz von Pneumokokken-Erkrankungen niedrig, bei bestehenden Grunderkrankungen ist das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko jedoch erhöht.

Erwachsene ab 18 Jahre und ältere Personen

Pneumonie ist das häufigste klinische Erscheinungsbild einer Pneumokokken-Erkrankung bei Erwachsenen.

Die berichtete Inzidenz von ambulant erworbener Pneumonie (*community-acquired pneumonia*, CAP) und IPD in Europa ist je nach Land verschieden, nimmt ab einem Lebensalter von 50 Jahren zu und ist am höchsten bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren. *S. pneumoniae* ist die häufigste Ursache von CAP. Es wird geschätzt, dass *S. pneumoniae* für ca. 30 % aller CAP-Fälle, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, bei Erwachsenen in Industrieländern verantwortlich ist.

Bakteriämische Pneumonie (ca. 80 % der IPD-Fälle bei Erwachsenen), Bakteriämie ohne Fokus und Meningitis sind die häufigsten Manifestationen einer IPD bei Erwachsenen. Basierend auf Überwachungsdaten nach der Einführung von Prevenar, aber vor der Einführung von Prevenar 13 in Kinderimpfprogramme, dürften die Pneumokokken-Serotypen in Prevenar 13 für mindestens 50 bis 76 % (abhängig vom Land) der IPD-Fälle bei Erwachsenen verantwortlich sein.

Das Risiko für CAP und IPD bei Erwachsenen ist auch bei Vorliegen von chronischen Grunderkrankungen erhöht, insbesondere bei anatomischer oder funktioneller Asplenie, Diabetes mellitus, Asthma sowie chronischer Herz-Kreislauf-, Lungen-, Nieren- oder Lebererkrankung. Am höchsten ist es bei immunsupprimierten Patienten, wie z. B. bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder HIV-Infektion.

Klinische Immunogenitätsstudien mit Prevenar 13 bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

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 (zur Wirksamkeit von Prevenar (7-valent) bei Säuglingen und Kindern siehe unten). Die Immunantworten auf die 6 zusätzlichen Serotypen wurden ebenfalls gemessen.

Studie mit Prevenar 13 mit dem Konservierungsmittel 2-Phenoxyethanol (2-PE):

Die Sicherheit und Immunogenität von Prevenar 13 mit dem Konservierungsmittel 2-PE (im Mehrdosenbehältnis) wurde an gesunden Säuglingen im Alter von 8, 12 und 16 Wochen mit denen von Prevenar 13 ohne zusätzliche Konservierungsmittel verglichen (250 Säuglinge pro Gruppe).

Die Pneumokokken-Immunantworten wurden anhand von Nicht-Unterlegenheits-Kriterien verglichen, und zwar unter Berücksichtigung sowohl des Anteils der Probanden mit serotypspezifischer Serum-Anti-Polysaccharid IgG-Konzentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ als auch dem Vergleich der IgG-GMCs einen Monat nach der Grundimmunisierung. Zusätzlich wurden die OPA-GMTs zwischen den Probanden verglichen, die Prevenar 13 mit oder ohne 2-PE erhielten.

Die Nicht-Unterlegenheit für den Anteil der Probanden, die eine IgG-Konzentration von $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ erreichten, wurde für alle 13 Serotypen gezeigt (die untere Grenze des 97,5%-Konfidenzintervalls [KI] für den prozentualen Unterschied der Responder mit $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ zwischen den Gruppen betrug mehr als -10 %). Zusätzlich erfüllten alle 13 Serotypen das vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Kriterium für IgG-GMCs (die untere Grenze des 97,5%-KIs des GMC-Verhältnisses [GMR] lag über 0,5).

Dementsprechend waren die OPA-GMTs in beiden Gruppen ähnlich, außer für Serotyp 3 und 18c, die in den Gruppen, die Prevenar 13 mit 2-PE erhielten, niedriger bzw. höher waren.

Studien mit Prevenar 13 ohne das Konservierungsmittel 2-PE

Immunantworten von Säuglingen nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen

Klinische Studien wurden in mehreren europäischen Ländern und in den USA mit verschiedenen Impfschemata durchgeführt; darunter 2 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 2 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 $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 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 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 Prevenar13-Empfänger mit einem Serum-IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (Studie 006) bzw. 63,5 % (Studie 004).

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 (7valent) % (n = 277-279)	Unterschied (95 %-KI)
Serotypen in Prevenar (7valent)			
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 Ansprechrate in Studie 006 (87,1 %).

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 Prevenar13-Empfänger in den Studien 006 und 004 1 Monat nach der Grundimmunisierung einen OPA-Titer $\geq 1:8$.

Bei jedem der 6 zusätzlichen Serotypen induzierte Prevenar 13 in den Studien 004/ 006 1 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 Befunds für die Schutzwirkung ist nicht bekannt.

Immunantworten nach Grundimmunisierung mit 2 Dosen bei Säuglingen

Die Immunogenität nach Verabreichung von 2 Dosen an Säuglinge wurde in 4 Studien dokumentiert. Der Anteil der Säuglinge, die 1 Monat nach der 2. Dosis eine Pneumokokken-Antikapselpolysaccharid-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 Prevenar13-Studienarmen nach der Grundimmunisierung im Alter von 2 und 4 Monaten und nach der Boosterdosis im Alter von 12 Monaten vergleichbar. Bei den Prevenar13-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 Befunds ist nicht bekannt.

Boosterantworten nach Grundimmunisierung mit 2 und 3 Dosen bei Säuglingen

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 2 Dosen bzw. mit 3 Dosen für alle 13 Impfstoff-Serotypen vergleichbar.

Bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis 5 Jahren erzeugen altersgemäße Nachhol-Impfschemata (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 3 Dosen bei Säuglingen.

Die Persistenz von Antikörpern und das immunologische Gedächtnis wurden in einer Studie an gesunden Kindern untersucht, die mindestens 2 Jahre nach vorheriger Immunisierung eine Einzeldosis Prevenar 13 erhielten. Die vorherige Immunisierung kann entweder durch 4 Dosen Prevenar, durch eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen Prevenar, gefolgt von Prevenar 13 im Alter von 12 Monaten, oder durch 4 Dosen Prevenar 13 erfolgt sein.

Die Einzeldosis Prevenar 13 induzierte bei Kindern im Alter von etwa 3,4 Jahren, unabhängig vom Impfstatus (Impfung mit Prevenar oder Prevenar 13), eine robuste Antikörperantwort sowohl für die 7 gemeinsamen Serotypen als auch für die 6 zusätzlichen Serotypen in Prevenar 13.

Die Daten zur Überwachung von Pneumokokken-Erkrankungen seit der Einführung des 7valenten Prevenar im Jahr 2000 lassen nicht darauf schließen, dass die durch Prevenar im Säuglingsalter erzeugte Immunität mit der Zeit abgenommen hat.

Frühgeborene Säuglinge

Sicherheit und Immunogenität von Prevenar 13, verabreicht im Alter von 2, 3, 4 und 12 Monaten, wurden bei etwa 100 frühgeborenen Säuglingen beurteilt (mittleres geschätztes Gestationsalter [Estimated Gestational Age, EGA] 31 Wochen; Spannbreite 26 bis 36 Wochen) und mit etwa 100 termingerecht geborenen Säuglingen verglichen (mittleres EGA 39 Wochen; Spannbreite 37 bis 42 Wochen).

Ein Vergleich der Immunantworten bei frühgeborenen mit denen bei termingerecht geborenen Säuglingen erfolgte anhand des Anteils der Säuglinge, die 1 Monat nach der Grundimmunisierung eine Pneumokokken-Polysaccharid-bindende IgG-Antikörperkonzentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ erreichten. Dies entspricht dem Vorgehen, das bei den Immunogenitätsvergleichen von Prevenar 13 und Prevenar zur Anwendung kam und auf den Richtlinien der WHO basiert.

Mehr als 85 % der Frühgeborenen erreichten 1 Monat nach Grundimmunisierung eine Pneumokokken-Polysaccharid-bindende IgG-Antikörperkonzentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, außer für die Serotypen 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) und 6B (72,7 %). Für diese 3 Serotypen war der Anteil der Responder unter den frühgeborenen Säuglingen signifikant niedriger als unter den termingerecht geborenen Säuglingen. Etwa 1 Monat nach der Boosterdosis betrug der Probandenanteil in jeder Gruppe, der diesen gleichen Grenzwert der Antikörperkonzentration erreichte, $> 97 \%$, mit Ausnahme für den Serotyp 3 (71 % bei frühgeborenen Säuglingen und 79 % bei termingerecht geborenen Säuglingen). Es ist unbekannt, ob das immunologische Gedächtnis für alle Serotypen bei

Frühgeborenen induziert wird. Im Allgemeinen waren die Serotyp-spezifischen IgG-GMCs bei frühgeborenen Säuglingen niedriger als bei termingerecht geborenen Säuglingen.

Nach der Grundimmunisierung waren die OPA-GMTs bei frühgeborenen und bei termingerecht geborenen Säuglingen ähnlich, außer für Serotyp 5, der bei Frühgeborenen niedriger war. Nach der Boosterdosis waren die OPA-GMTs im Vergleich zu denen nach der Grundimmunisierung ähnlich oder niedriger für 4 Serotypen (4, 14, 18C, 19F) und waren statistisch signifikant höher für 6 der 13 Serotypen (1, 3, 5, 7F, 9V und 19A) bei frühgeborenen Säuglingen im Vergleich zu 10 der 13 Serotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A und 23F) bei termingerecht geborenen Säuglingen.

Kinder (12 bis 59 Monate), die vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert wurden

Nach Gabe einer Einzeldosis Prevenar 13 an Kinder (12 bis 59 Monate), die als vollständig mit Prevenar (7valent) immunisiert gelten (entweder 2- oder 3-Dosen-Grundimmunisierung plus Boosterimpfung), betrug der Anteil der Kinder, die IgG-Spiegel $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ und OPA-Titer $\geq 1:8$ erreichten, mindestens 90 %. Allerdings waren die IgG-GMC und OPA-GMT für 3 (Serotypen 1, 5 und 6A) der 6 zusätzlichen Serotypen niedriger als bei Kindern, die zuvor mindestens 1 Impfung mit Prevenar 13 erhalten hatten. Die klinische Relevanz der niedrigeren GMCs und GMTs ist derzeit unbekannt.

Ungeimpfte Kinder (12 bis 23 Monate)

Studien an ungeimpften Kindern (12 bis 23 Monate) mit Prevenar (7valent) zeigten, dass 2 Dosen erforderlich waren, um für 6B und 23F Serum-IgG-Konzentrationen zu erreichen, die denen ähnelten, die durch eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen induziert wurden.

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren

In einer offenen Studie mit 592 gesunden Kindern und Jugendlichen, einschließlich Asthma-Patienten (17,4 %), die möglicherweise eine Prädisposition für eine Pneumokokken-Infektion zeigten, löste Prevenar 13 Immunantworten auf alle 13 Serotypen aus. Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren, die zuvor mit mindestens 1 Dosis Prevenar geimpft worden waren, und Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren, die noch niemals einen Pneumokokken-Impfstoff erhalten hatten, wurde jeweils eine Einzeldosis Prevenar 13 verabreicht.

Im Vergleich zur Immunantwort nach der 4. Dosis von Prevenar bzw. Prevenar 13 bei Kleinkindern, die im Alter von 2, 4, 6 und 12 bis 15 Monaten geimpft worden waren, war sowohl bei den Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren als auch bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren die Immunogenität von Prevenar 13 der von Prevenar bezüglich der 7 gemeinsamen Serotypen und der von Prevenar 13 bezüglich der 6 zusätzlichen Serotypen anhand der Messungen des Serum-IgG nicht unterlegen.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren waren die OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung für 12 der 13 Serotypen (Ausnahme: Serotyp 3) den OPA-GMTs in der Altersgruppe 5 bis 10 Jahre nicht unterlegen.

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.

Effektivität von Prevenar 13

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD)

Vier Jahre nach der Einführung von Prevenar mit einer 2-Dosen-Grundimmunisierung von Säuglingen

und Boosterimpfung im 2. Lebensjahr sowie einer Durchimpfungsrate von 94 % in England und Wales zeigten von Public Health England publizierte Daten einen Rückgang der durch die 7 Impfstoff-Serotypen verursachten Erkrankungen um 98 % (95 %-KI 95; 99). Vier Jahre nach der Umstellung auf Prevenar 13 betrug der zusätzliche Rückgang der Inzidenz von IPD durch die 7 in Prevenar 13 enthaltenen Serotypen zwischen 76 % bei Kindern unter 2 Jahren und 91 % bei Kindern im Alter von 5-14 Jahren. Die Serotyp-spezifischen Rückgänge für jeden der 5 zusätzlichen in Prevenar 13 enthaltenen Serotypen (es wurden keine Fälle von IPD durch Serotyp 5 beobachtet) sind nach Alter in der Tabelle 2 dargestellt und reichten bei Kindern unter 5 Jahren von 68 % (Serotyp 3) bis zu 100 % (Serotyp 6A). Signifikante Rückgänge der Inzidenz wurden auch in älteren Altersgruppen beobachtet, die nicht mit Prevenar 13 geimpft worden waren (indirekter Effekt).

Tabelle 2: Serotyp-spezifische Anzahl der Fälle und Rückgang der Inzidenz von IPD in 2013/14 im Vergleich zu 2008/09-2009/10 (2008/10) nach Alter in England und Wales									
	< 5 Jahre			5 bis 64 Jahre			≥ 65 Jahre		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)
Zusätzliche Serotypen, die in Prevenar 13 enthalten sind									
1	59 (54)	5 (5)	91 % (98 %; 68 %)**	458 (382)	77 (71)	83 % (88 %; 74 %)**	102 (89)	13 (13)	87 % (94 %; 72 %)**
3	26 (24)	8 (8)	68 % (89 %; 6 %)	178 (148)	73 (68)	59 % (72 %; 38 %)**	256 (224)	143 (146)	44 % (57 %; 27 %)**
6A	10 (9)	0 (0)	100 % (100 %; 62 %)**	53 (44)	5 (5)	90 % (97 %; 56 %)**	94 (82)	5 (5)	95 % (99 %; 81 %)**
7F	90 (82)	8 (8)	91 % (97 %; 74 %)**	430 (361)	160 (148)	63 % (71 %; 50 %)**	173 (152)	75 (77)	56 % (70 %; 37 %)**
19A	85 (77)	7 (7)	91 % (97 %; 75 %)**	225 (191)	104 (97)	54 % (65 %; 32 %)**	279 (246)	97 (99)	65 % (75 %; 53 %)**
[§] Korrigiert entsprechend dem Anteil serotypisierter Proben, fehlenden Altersangaben, dem mit 2009/10 verglichenen Nenner und dem Trend der Gesamtzahl der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bis 2009/10 (danach wurde keine Trendkorrektur mehr verwendet) * 95 %-KI berechnet aus einem Poisson-Intervall auf Basis einer Überdispersion von 2,1, die aus einer Modellierung aller IPD-Daten aus 2000-06 vor Prevenar resultiert ** p < 0,005, um 6A abzudecken, wo p = 0,002									

Otitis media (OM)

In einer publizierten, in Israel durchgeführten Studie wurde unter Anwendung einer 2-Dosen-Grundimmunisierung plus Boosterimpfung im 2. Lebensjahr die Wirkung von Prevenar 13 auf OM in einem populationsbasierten System der aktiven Überwachung dokumentiert. Hierbei wurde bei unter 2 Jahre alten israelischen Kindern mit OM eine Tympanozentese mit Kultivierung der Mittelohrflüssigkeit vorgenommen.

Nach der Einführung von Prevenar und später Prevenar 13 kam es zu einem Rückgang der Inzidenz der durch die Prevenar-Serotypen sowie Serotyp 6A verursachten OM von 2,1 auf 0,1 Fälle pro 1.000 Kinder (95 %) sowie zu einem Rückgang der Inzidenz der durch die zusätzlichen Prevenar 13-Serotypen 1, 3, 5, 7F und 19A verursachten OM von 0,9 auf 0,1 Fälle pro 1.000 Kinder (89 %). Die jährliche Inzidenz von OM durch Pneumokokken insgesamt sank zwischen Juli 2004 (vor der Einführung von Prevenar) und Juni 2013 (nach der Einführung von Prevenar 13) von 9,6 auf 2,1 Fälle pro 1.000 Kinder (78 %).

Pneumonie

In einer französischen multizentrischen Beobachtungsstudie, in der die Zeiträume vor und nach der Umstellung von Prevenar auf Prevenar 13 verglichen wurden, kam es zu einem 16%-igen Rückgang (von 2.060 auf 1.725 Fälle) aller ambulant erworbenen Fälle von Pneumonie (CAP) in Notfallabteilungen bei Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 15 Jahren.

Der Rückgang betrug 53 % (von 167 auf 79 Fälle, $p < 0,001$) für CAP-Fälle mit Pleuraerguss und 63 % (von 64 auf 24 Fälle, $p < 0,001$) für mikrobiologisch bestätigte, durch Pneumokokken verursachte CAP-Fälle. Im 2. Jahr nach der Einführung von Prevenar 13 sank die Gesamtzahl der CAP-Fälle, die von den 6 zusätzlichen in Prevenar 13 enthaltenen Impfstoff-Serotypen verursacht wurden, von 27 auf 7 Isolate (74 %).

Der Rückgang der Fälle von Pneumonie jeglicher Ursache war am stärksten ausgeprägt in den jüngeren geimpften Altersgruppen, mit einer Abnahme um 31,8 % (von 757 auf 516 Fälle) bei den unter 2-Jährigen und um 16,6 % (von 833 auf 695 Fälle) bei den 2-5-Jährigen. Die Inzidenz bei älteren, vorwiegend nicht geimpften Kindern (> 5 Jahre) änderte sich im Laufe der Studie nicht.

In einem fortlaufenden Überwachungssystem (2004 bis 2013) in Süd-Israel wurde die Wirkung von Prevenar und später Prevenar 13 auf CAP bei Kindern unter 5 Jahren dokumentiert, bei denen eine 2-Dosen-Grundimmunisierung mit einer Boosterimpfung im 2. Lebensjahr angewendet wurde. Nach der Einführung von Prevenar 13 kam es im Vergleich zu der Zeit vor der Einführung von Prevenar zu einem Rückgang von ambulanten Patienten mit alveolärer CAP um 68 % (95 %-KI 73; 61) und von Krankenhauseinweisungen aufgrund alveolärer CAP um 32 % (95 %-KI 39; 22).

Wirkung auf die nasopharyngeale Besiedlung

In einer Beobachtungsstudie in Frankreich an Kindern mit akuter Otitis media wurden Änderungen der nasopharyngealen (NP) Besiedlung durch Pneumokokken-Serotypen nach der Markteinführung von Prevenar (7valent) und später Prevenar 13 ausgewertet. Prevenar 13 führte im Vergleich zu Prevenar zu einer signifikanten Reduktion der NP Besiedlung durch die 6 zusätzlichen Serotypen (und Serotyp 6C) insgesamt sowie jeweils individuell durch Serotyp 6C, 7F und 19A. Eine Reduktion der Besiedlung wurde ebenfalls für Serotyp 3 gefunden (2,5 % vs. 1,1 %; $p = 0,1$). Eine Besiedlung durch die Serotypen 1 und 5 wurde nicht beobachtet.

Die Wirkung einer Pneumokokken-Konjugatimpfung auf die nasopharyngeale Besiedlung wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie in Israel untersucht, in der Säuglinge Prevenar 13 oder Prevenar (7valent) im Alter von 2, 4, 6 und 12 Monaten erhielten. Prevenar 13 reduzierte im Vergleich zu Prevenar signifikant neue Befunde einer NP Besiedlung durch die 6 zusätzlichen Serotypen (und Serotyp 6C) insgesamt sowie jeweils individuell durch Serotyp 1, 6A, 6C, 7F und 19A. Es wurde keine Reduktion für Serotyp 3 gefunden, für Serotyp 5 war die Besiedlung zu selten, um die Wirksamkeit zu beurteilen. Für 6 der übrigen 7 gemeinsamen Serotypen waren die Häufigkeiten einer

NP Besiedlung in beiden Impfstoffgruppen ähnlich; für Serotyp 19F wurde eine signifikante Reduktion beobachtet.

In dieser Studie wurden Reduktionen von *S. pneumoniae*-Serotypen 19A, 19F und 6A nachgewiesen, die gegenüber zahlreichen Antibiotika unempfindlich sind. Abhängig von Serotyp und Antibiotikum lagen die Abnahmen in einem Bereich zwischen 34 % und 62 %.

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

Die Wirksamkeit von 7valentem Prevenar wurde in 2 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 bis 15 Monaten erhielten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus diesen Studien (bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media) sind unten aufgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten von 7valentem Prevenar¹			
Untersuchung	n	VE²	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			

Effektivität von Prevenar (7valent)

Die Effektivität (direkte und indirekte Wirkung) von 7valentem Prevenar gegen Pneumokokken-Erkrankungen wurde sowohl in Grundimmunisierungsprogrammen mit 3 Dosen als auch mit 2 Dosen, jeweils gefolgt von einer Boosterdosis, untersucht (Tabelle 4). Nach der breiten Anwendung von Prevenar wurde die Inzidenz von IPD durchgängig und beträchtlich reduziert.

Unter Verwendung der Screening-Methode 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.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Effektivitätsdaten von 7valentem 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	<u>Impfstoff-Serotypen:</u> 2 Dosen im Alter < 1 Jahr: 85 %	49, 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, + 12 bis 15 Monate		
Kinder < 5 Jahren ²		Impfstoff-Serotypen: 98 % Alle Serotypen: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Personen ≥ 65 Jahren ³		Impfstoff-Serotypen: 76 % Alle Serotypen: 38 %	– –
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 Monate	Alle Serotypen: 73 % <u>Impfstoff-Serotypen:</u> 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.			

Akute Otitis media

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 der Datenbank einer großen US-Versicherung 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 bis 43,1 %), Verschreibungen wegen AOM um 41,9 % zurück (2004 im Vergleich zu 1997 bis 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 bis 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.

Wirksamkeitsstudie bei Erwachsenen ab 65 Jahre

Die Wirksamkeit von Prevenar 13 gegen Pneumokokken-CAP und –IPD, die durch im Impfstoff enthaltene Serotypen (Vakzine-Typen, VT) verursacht werden, wurde in einer groß angelegten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie in den Niederlanden untersucht (Studie zur Immunisierung von Erwachsenen gegen ambulant erworbene Pneumonien/ Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA). 84.496 Teilnehmer im Alter ab 65 Jahre wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine einzelne Impfung mit Prevenar 13 oder Placebo.

In die CAPiTA-Studie wurden Freiwillige im Alter ab 65 Jahre aufgenommen, die sich in ihren demographischen und gesundheitlichen Merkmalen von Personen unterscheiden können, die eine Impfung anstreben.

Bei ca. 2 % dieser Population (n = 1.814 Teilnehmer) wurde eine erste Episode von krankenhauspflichtiger, durch Thorax-Röntgenbild bestätigter Pneumonie identifiziert. Von diesen wurden 329 Fälle als Pneumokokken-CAP bestätigt und 182 Fälle waren VT Pneumokokken-CAP innerhalb der Per-protocol-Population und der modifizierten Intent-to-treat (mITT)-Population.

Die Wirksamkeit wurde für die primären und sekundären Endpunkte in der Per-protocol-Population nachgewiesen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Impfstoffwirksamkeit (Vaccine Efficacy, VE) für die primären und sekundären Endpunkte der CAPiTA-Studie (Per-protocol-Population)					
Wirksamkeitsendpunkt	Fälle			VE (%) (95,2 %-KI)	p-Wert
	Gesamt	Prevenar 13-Gruppe	Placebo-Gruppe		
<i>Primärer Endpunkt</i>					
Erste Episode von bestätigter VT Pneumokokken-CAP	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Sekundäre Endpunkte</i>					
Erste Episode von bestätigter NB/NI¹ VT Pneumokokken-CAP	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
Erste Episode von VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – nicht-bakteriämisch/nicht-invasiv					
² VT-IPD – durch Impfstoff-Serotypen verursachte invasive Pneumokokken-Erkrankung					

Die Schutzwirkung gegen eine erste Episode von VT Pneumokokken-CAP, NB/NI VT Pneumokokken-CAP und VT-IPD hielt während der gesamten Dauer der 4-jährigen Studie an.

Die Studie war nicht darauf angelegt, den Nachweis der Wirksamkeit in Untergruppen der Studienpopulation zu erbringen, und die Anzahl an Teilnehmern im Alter ab 85 Jahre war nicht ausreichend, um die Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nachzuweisen.

In einer Post-hoc-Analyse wurden die folgenden Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit gegenüber klinischer CAP bewertet (gemäß Definition in der CAPiTA-Studie und basierend auf klinischen Befunden, unabhängig davon, ob Infiltrate radiologisch nachgewiesen oder ätiologisch bestätigt wurden): Impfstoffwirksamkeit (VE), Rückgang der Inzidenzrate (Incidence Rate Reduction, IRR) und Anzahl der notwendigen Impfungen (Number needed to vaccinate, NNV) (Tabelle 6).

IRR, auch als durch Impfung vermeidbare Erkrankungsinzidenz bezeichnet, entspricht der Anzahl der durch Impfung vermeidbaren Krankheitsfälle pro 100.000 Personenjahre Beobachtung.

In Tabelle 6 ist die Anzahl notwendiger Impfungen eine Kennzahl, die die Anzahl von Personen quantifiziert, die zur Vermeidung eines klinischen CAP-Falls geimpft werden müssen (NNV).

Tabelle 6: Impfstoffwirksamkeit (VE) gegen klinische CAP*							
	Episoden		Impfstoffwirksamkeit¹ % (95 %-KI) (1-seitiger p-Wert)	Inzidenz pro 100.000 Personenjahre unter Beobachtung (PYO)		Rückgang der Inzidenzrate² (95 %-KI)	Anzahl notwendiger Impfungen³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse alle Episoden	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analyse erste Episode	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

* Patienten mit mindestens 2 der folgenden Symptome: Husten, eitriges Sputum, Temperatur > 38 °C oder

< 36,1 °C, Pneumonie (auskultatorischer Befund), Leukozytose, C-reaktives Protein > 3 ULN (Upper Limit of Normal: Obergrenze des Normbereichs), Hypoxämie mit einem Sauerstoffpartialdruck von < 60 mmHg beim Einatmen von Raumluft.

¹ Berechnung der VE mittels Poisson-Regressionsmodell mit Zufallseffekten

² Pro 100.000 Personenjahre unter Beobachtung. Berechnung der IRR als Inzidenz in der Placebo-Gruppe abzüglich der Inzidenz in der Impfstoffgruppe; war mathematisch äquivalent der VE × Inzidenz in der Placebo-Gruppe.

³ Basierend auf 5-jähriger Schutzdauer. NNV ist keine Rate, sondern entspricht der Anzahl der vermiedenen Fälle bei Impfung einer bestimmten Anzahl an Personen. NNV berücksichtigt auch die Studiendauer oder Dauer der Schutzwirkung und wird berechnet als 1 geteilt durch das Produkt von IRR und Schutzdauer (oder Studiendauer) (=1/(IRR × Dauer)).

Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen ab 18 Jahre und älteren Personen

Bei Erwachsenen wurde kein mit einer Schutzwirkung assoziierter Antikörper-Grenzwert der Konzentration der Serotyp-spezifischen Pneumokokken-Polysaccharid-bindenden IgG-Antikörper 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 1 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 % reduziert.

Die pivotalen Studien zu Prevenar 13 sollten zeigen, dass 1 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.

5 klinische Studien wurden in Europa und den USA zur Beurteilung der Immunogenität von Prevenar 13 in verschiedenen Altersgruppen im Bereich von 18 bis 95 Jahren durchgeführt. Klinische Studien mit Prevenar 13 liefern derzeit Daten zur Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, einschließlich Erwachsenen ab einem Alter von 65 Jahren, die 5 Jahre vor Einschluss in die Studie mit 1 oder mehreren Dosen von 23valentem Pneumokokken-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 alkoholischer Lebererkrankung) und Erwachsene mit Risikofaktoren wie z. B. Rauchen und Alkoholmissbrauch.

Immunogenität und Sicherheit von Prevenar 13 wurden für Erwachsene im Alter von 18 Jahren und darüber, einschließlich solchen, die zuvor mit einem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, nachgewiesen.

Nicht zuvor mit 23valentem 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 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff. In derselben Studie erhielt eine andere Gruppe Erwachsener im Alter von 50 bis 59 Jahren und eine andere Gruppe Erwachsener im Alter von 18 bis 49 Jahren 1 Einzeldosis Prevenar 13.

Tabelle 7 vergleicht die OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei 60- bis 64-Jährigen nach Gabe 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff und bei 50- bis 59-Jährigen nach Gabe 1 Einzeldosis Prevenar 13.

Tabelle 7: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 oder 23-valenter Pneumokokken-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 versus	
	50-59 Jahre n = 350-384	60-64 Jahre n = 359-404	60-64 Jahre n = 367-402	50-59 versus 60-64 Jahre		PPSV23, 60-64 Jahre	
	GMT	GMT	GMT	GMR	(95 %-KI)	GMR	(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	2.833	2.062	1.295	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 [†]	4.328	2.593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3.212	1.984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1.520	1.120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1.726	1.164	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	1.939	1.726	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 stärkeres Ansprechen 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.

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 23valenten Pneumokokken-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 Prevenar13-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 1 Einzeldosis Prevenar 13 erhielten, waren die OPA-Titer für Serotyp 6A signifikant höher als bei Erwachsenen ≥ 60 Jahre, die 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhielten.

1 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.

	OPA-GMT-Ausgangswerte	OPA-GMT-Werte 1 Jahr nach Prevenar 13
Erwachsene im Alter von 50 bis 59 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren	5 bis 45	20 bis 1.234
Erwachsene im Alter von 60 bis 64 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren	5 bis 37	19 bis 733

Tabelle 8 zeigt OPA-GMTs 1 Monat nach 1 Einzeldosis Prevenar 13 bei 18- bis 49-Jährigen im Vergleich zu 60- bis 64-Jährigen.

Tabelle 8: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren und von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 gegeben wurde^{a,b}				
	18-49 Jahre n = 836-866	60-64 Jahre n = 359-404	18-49 Jahre im Vergleich zu 60-64 Jahre	
Serotyp	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95 %-KI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4.747	2.062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Nicht-Unterlegenheit war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 0,5.
^b Statistisch signifikant stärkeres Ansprechen war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 1.
^c Konfidenzintervalle (KI) für das Verhältnis sind Rücktransformationen eines Konfidenzintervalls, das auf der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der Logarithmen der Messwerte basiert.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren waren die OPA-GMTs für alle 13 Serotypen in Prevenar 13 dem Prevenar13-Ansprechen bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren nicht unterlegen.

1 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.

	OPA-GMT-Ausgangswerte	OPA-GMT-Werte 1 Jahr nach Prevenar 13
Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren, die zuvor nicht mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft wurden	5 bis 186	23 bis 2.948

Zuvor mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

Ein Vergleich der Immunantworten auf Prevenar 13 und 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erfolgte in einer Head-to-Head-Studie mit Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, die 1 Einzeldosis des Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs mindestens 5 Jahre vor der Impfung in der Studie erhalten hatten.

Tabelle 9 zeigt einen Vergleich der OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde.

Tabelle 9: OPA-GMTs bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder Prevenar 13 oder 23valenter Pneumokokken-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	GMR	(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 [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1.261	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[†], 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.

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 23valenten Pneumokokken-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 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff.

1 Jahr nach Impfung mit Prevenar 13 waren bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und darüber, die mindestens 5 Jahre vor Aufnahme in die Studie mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden 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.

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

Immunantworten bei besonderen Personengruppen

Personen mit den nachfolgend beschriebenen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen. Die klinische Relevanz der durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel bei diesen besonderen Personengruppen ist nicht bekannt.

Sichelzellkrankheit

In einer offenen, einarmigen Studie, die in Frankreich, Italien, dem Vereinigten Königreich, den Vereinigten Staaten, im Libanon, in Ägypten und in Saudi-Arabien durchgeführt wurde, erhielten

158 Kinder und Jugendliche mit Sichelzellerkrankung, die ≥ 6 und < 18 Jahre alt und mindestens 6 Monate vor Aufnahme in die Studie mit 1 oder mehreren Dosen eines 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs geimpft worden waren, 2 Dosen Prevenar 13 im Abstand von 6 Monaten. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. Dosis waren die Immunantworten vergleichbar mit denen nach der 1. Dosis. 1 Jahr nach der 2. Dosis waren die mittels IgG-GMCs und OPA-GMTs gemessenen Antikörperspiegel höher als die vor der Verabreichung der 1. Dosis Prevenar 13, außer bei den IgG-GMCs für die Serotypen 3 und 5, die numerisch ähnlich waren.

Zusätzliche Daten zur Immunogenität von Prevenar (7valent): 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 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhielten. Nach der Grundimmunisierung hatten 95,6 % der Probanden Antikörperspiegel von mindestens 0,35 $\mu\text{g/ml}$ 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.

HIV-Infektion

Nicht zuvor mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpfte Kinder und Erwachsene

HIV-infizierte Kinder und Erwachsene mit $\text{CD4} \geq 200$ Zellen/ μl (Mittelwert 717,0 Zellen/ μl) und einer Viruslast < 50.000 Kopien/ml (Mittelwert 2.090,0 Kopien/ml), bei denen keine aktive mit AIDS in Zusammenhang stehende Erkrankung vorlag und die zuvor nicht mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpft worden waren, erhielten 3 Dosen Prevenar 13. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde anschließend 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs verabreicht. Der Abstand zwischen den Dosen betrug 1 Monat. Die Immunantworten wurden bei 259 bis 270 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach jeder Impfstoffdosis ermittelt. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis.

Zuvor mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre mit $\text{CD4} \geq 200$ Zellen/ μl (Mittelwert 609,1 Zellen/ μl) und einer Viruslast < 50.000 Kopien/ml (Mittelwert 330,6 Kopien/ml), bei denen keine aktive mit AIDS in Zusammenhang stehende Erkrankung vorlag und die mindestens 6 Monate vor Aufnahme in die Studie mit 23valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, erhielten 3 Dosen Prevenar 13, und zwar zu Studienbeginn sowie 6 Monate und 12 Monate nach der 1. Prevenar13-Dosis. Die Immunantworten wurden bei 231 bis 255 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach jeder Dosis Prevenar 13 ermittelt. Die nach der 1. Impfung induzierten Prevenar13-Antikörperspiegel, welche sowohl mittels IgG-GMCs als auch mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis. In der Studie hatten 162 Probanden zuvor 1 Dosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhalten, 143 Probanden 2 Dosen und 26 Probanden hatten mehr als 2 Dosen 23valenten Polysaccharidimpfstoff erhalten. Probanden, die zuvor 1 oder mehrere Dosen 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhielten, zeigten im Vergleich mit Probanden, die eine einzelne vorherige Dosis erhielten, eine ähnliche Immunantwort.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Kinder und Erwachsene mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) im Alter von ≥ 2 Jahren mit kompletter hämatologischer Remission der Grunderkrankung oder mit sehr guter partieller Remission bei Lymphom und Myelom erhielten 3 Dosen Prevenar 13, wobei der Abstand

zwischen den Dosen mindestens 1 Monat betrug. Die 1. Dosis wurde 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht. Die 4. (Booster-)Dosis von Prevenar 13 wurde 6 Monate nach der 3. Dosis verabreicht. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde 1 Einzeldosis des 23valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs 1 Monat nach der 4. Dosis Prevenar 13 verabreicht. Die Immunantworten wurden bei 168 bis 211 auswertbaren Probanden etwa 1 Monat nach der Impfung mittels IgG-GMCs ermittelt. Die induzierten Prevenar 13-Antikörperspiegel waren nach jeder Dosis Prevenar 13 erhöht. Nach der 4. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten für alle Serotypen signifikant höher als die nach der 3. Dosis. Funktionale Antikörpertiter (OPA-Titer) wurden in dieser Studie nicht bestimmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur akuten Toxizität, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur lokalen Verträglichkeit und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Bernsteinsäure
Polysorbat 80
2-Phenoxyethanol
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvanzien 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

Nach der ersten Anwendung:

Das geöffnete Produkt kann für maximal 28 Tage bei 2–8 °C aufbewahrt werden. Andere Lagerungszeiten und -bedingungen nach dem Öffnen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Angaben zur Aufbewahrung nach dem erstmaligen Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml (4 x 0,5-ml-Dosen) Injektionssuspension in einem Behältnis (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen aus latexfreiem, grauem Chlorbutyl-Kautschuk, einer Flip-off-Versiegelung aus Aluminium und einer

Flip-off-Kappe aus Polypropylen

Packungsgrößen: 1, 5, 10, 25 und 50

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. Dies ist kein Anzeichen für eine Minderung der Qualität.

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

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/590/012
EU/1/09/590/013
EU/1/09/590/014
EU/1/09/590/015
EU/1/09/590/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Dezember 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSURs])**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

Packung mit 1, 10 und 50 Fertigspritze(n), mit oder ohne Injektionsnadel – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prevenar 13 Injektionssuspension
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält 2,2 µg Polysaccharide der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F sowie 4,4 µg des Serotyps 6B, konjugiert an das CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat. 1 Dosis (0,5 ml) enthält 0,125 mg Aluminium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

1 Einzeldosis-Fertigspritze (0,5 ml) mit separater Injektionsnadel

1 Einzeldosis-Fertigspritze (0,5 ml) ohne Injektionsnadel

10 Einzeldosis-Fertigspritzen (0,5 ml) mit separaten Injektionsnadeln

10 Einzeldosis-Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Injektionsnadel

50 Einzeldosis-Fertigspritzen (0,5 ml) mit separaten Injektionsnadeln

50 Einzeldosis-Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Injektionsnadel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Prevenar 13 ist bei Temperaturen bis zu 25 °C 4 Tage haltbar. Am Ende dieses Zeitraums sollte Prevenar 13 verwendet oder entsorgt werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/590/002 - 1er Packung mit separater Injektionsnadel
EU/1/09/590/001 - 1er Packung ohne Injektionsnadel
EU/1/09/590/004 - 10er Packung mit separaten Injektionsnadeln
EU/1/09/590/003 - 10er Packung ohne Injektionsnadel
EU/1/09/590/006 - 50er Packung mit separaten Injektionsnadeln
EU/1/09/590/005 - 50er Packung ohne Injektionsnadel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Prevenar 13 Injektionssuspension
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch gut schütteln.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis (0,5 ml)

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1, 5, 10, 25, 50 Einzeldosis-Durchstechflaschen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prevenar 13 Injektionssuspension in Einzeldosis-Durchstechflasche
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält 2,2 µg Polysaccharide der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F sowie 4,4 µg des Serotyps 6B, konjugiert an das CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat. 1 Dosis (0,5 ml) enthält 0,125 mg Aluminium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

1 Einzeldosis-Durchstechflasche (0,5 ml)
5 Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml)
10 Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml)
25 Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml)
50 Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/590/007 – Packung mit 1 Durchstechflasche
EU/1/09/590/008 – Packung mit 5 Durchstechflaschen
EU/1/09/590/009 – Packung mit 10 Durchstechflaschen
EU/1/09/590/010 – Packung mit 25 Durchstechflaschen
EU/1/09/590/011 – Packung mit 50 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett der Einzeldosis-Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Prevenar 13 Injektionssuspension in Einzeldosis-Durchstechflasche
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch gut schütteln.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis (0,5 ml)

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1, 5, 10, 25, 50 Mehrdosenbehältnisse

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prevenar 13 Injektionssuspension in Mehrdosenbehältnis
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält 2,2 µg Polysaccharide der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F sowie 4,4 µg des Serotyps 6B, konjugiert an das CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat. 1 Dosis (0,5 ml) enthält 0,125 mg Aluminium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80, 2-Phenoxyethanol und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension in Mehrdosenbehältnis

1 Mehrdosenbehältnis (4 x 0,5-ml-Dosen)

5 Mehrdosenbehältnisse (4 x 0,5-ml-Dosen pro Behältnisse)

10 Mehrdosenbehältnisse (4 x 0,5-ml-Dosen pro Behältnisse)

25 Mehrdosenbehältnisse (4 x 0,5-ml-Dosen pro Behältnisse)

50 Mehrdosenbehältnisse (4 x 0,5-ml-Dosen pro Behältnisse)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nach der ersten Anwendung kann das Produkt für maximal 28 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/590/012 – Packung mit 1 Mehrdosenbehältnis
EU/1/09/590/013 – Packung mit 5 Mehrdosenbehältnissen
EU/1/09/590/014 – Packung mit 10 Mehrdosenbehältnissen
EU/1/09/590/015 – Packung mit 25 Mehrdosenbehältnissen
EU/1/09/590/016 – Packung mit 50 Mehrdosenbehältnissen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett des Mehrdosenbehältnisses

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Prevenar 13 Injektionssuspension in Mehrdosenbehältnis
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch gut schütteln.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 x 0,5-ml-Dosen

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Prevenar 13 Injektionssuspension

Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind diesen Impfstoff erhalten/ erhält, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie bei sich oder Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Prevenar 13 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prevenar 13 bei Ihnen oder Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Prevenar 13 anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prevenar 13 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Prevenar 13 und wofür wird es angewendet?

Prevenar 13 ist ein Pneumokokkenimpfstoff zur Anwendung bei:

- **Kindern im Alter von 6 Wochen bis 17 Jahren** und bietet einen Schutz vor Krankheiten wie Meningitis (Hirnhautentzündung), Sepsis (Blutvergiftung) oder Bakteriämie (Vorhandensein von Bakterien im Blut), Pneumonie (Lungenentzündung) und Mittelohrentzündung,
- **Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber** und bietet einen Schutz vor Pneumonie (Lungenentzündung), Sepsis (Blutvergiftung) oder Bakteriämie (Vorhandensein von Bakterien im Blut) und Meningitis (Hirnhautentzündung),

die durch 13 Typen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Prevenar 13 bietet Schutz vor 13 Typen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* und ersetzt Prevenar, das vor 7 Bakterientypen schützte.

Der Impfstoff wirkt dadurch, dass er den Körper bei der Bildung eigener Antikörper unterstützt, die Sie oder Ihr Kind gegen diese Krankheiten schützen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prevenar 13 bei Ihnen oder Ihrem Kind beachten?

Prevenar 13 darf nicht angewendet werden

- wenn Sie oder Ihr Kind überempfindlich (allergisch) sind/ ist gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder einen anderen Impfstoff, der ein Diphtherie-Toxoid enthält.
- wenn Sie oder Ihr Kind eine schwere Infektion mit hohem Fieber (über 38 °C) haben/ hat. Trifft dies auf Sie oder Ihr Kind zu, muss die Impfung verschoben werden, bis es Ihnen oder Ihrem

Kind wieder besser geht. Eine leichte Infektion, wie z. B. eine Erkältung, sollte unproblematisch sein. Sprechen Sie jedoch zuerst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind:

- nach einer Impfung mit Prevenar oder Prevenar 13 irgendwelche Beschwerden hatten/ hatte oder noch haben/ hat, z. B. eine allergische Reaktion oder Atembeschwerden
- Blutgerinnungsstörungen haben/ hat oder leicht blaue Flecken bekommen/ bekommt
- ein geschwächtes Immunsystem haben/ hat (z. B. durch eine HIV-Infektion); die Schutzwirkung von Prevenar 13 kann dann möglicherweise eingeschränkt sein
- schon einmal unter Krampfanfällen litten/ litt, denn es kann erforderlich sein, fiebersenkende Arzneimittel einzunehmen, bevor Prevenar 13 verabreicht wird. Sollte Ihr Kind nach der Impfung nicht mehr ansprechbar sein oder Krämpfe (Krampfanfälle) bekommen, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt. Siehe auch Abschnitt 4.

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, falls Ihr Kind ein sehr unreifes Frühgeborenes (Geburt in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) ist, da innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung längere Atempausen auftreten können. Siehe auch Abschnitt 4.

Wie mit allen Impfstoffen, so kann auch mit Prevenar 13 nicht bei allen Geimpften ein Impfschutz erzielt werden.

Prevenar 13 schützt bei Kindern nur vor Mittelohrentzündungen, die durch diejenigen *Streptococcus-pneumoniae*-Typen verursacht werden, für die der Impfstoff entwickelt wurde. Es schützt nicht gegen andere Erreger, die Mittelohrentzündungen verursachen können.

Anwendung von Prevenar 13 zusammen mit anderen Arzneimitteln/ Impfstoffen

Ihr Arzt könnte Sie bitten, Ihrem Kind Paracetamol oder andere fiebersenkende Arzneimittel zu geben, bevor Prevenar 13 verabreicht wird. Diese Maßnahme wird helfen, einige der Nebenwirkungen von Prevenar 13 zu mildern.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen/ einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben/ hat, eine Anwendung anderer Arzneimittel vorgesehen ist oder wenn Sie/ Ihr Kind vor Kurzem eine andere Impfung erhalten haben/ hat.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prevenar 13 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

Prevenar 13 enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Prevenar 13 anzuwenden?

Die empfohlene Impfstoffdosis (0,5 ml) wird vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Ihren Arm oder in den Arm- oder Beinmuskel Ihres Kindes injiziert.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

In der Regel sollte Ihr Kind zunächst nacheinander 3 Injektionen des Impfstoffs erhalten, gefolgt von einer Auffrischdosis.

- Die 1. Injektion kann ab einem Alter von 6 Wochen verabreicht werden.
- Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten.
- Eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) wird im Alter zwischen 11 und 15 Monaten verabreicht.
- Sie werden darüber informiert, wann Ihr Kind wiederkommen soll, um die nächste Injektion zu erhalten.

Gemäß den offiziellen Empfehlungen in Ihrem Land verwendet Ihr Arzt möglicherweise ein abweichendes Impfschema. Bitte sprechen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal an, wenn Sie hierzu weitere Informationen wünschen.

Frühgeborene Säuglinge

Ihr Kind wird zunächst nacheinander 3 Injektionen erhalten. Die 1. Injektion kann ab einem Alter von 6 Wochen verabreicht werden, wobei zwischen den Injektionen ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten ist. Im Alter zwischen 11 und 15 Monaten wird Ihr Kind eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) erhalten.

Bisher ungeimpfte Säuglinge, Kinder und Jugendliche über 7 Monate

Säuglinge im Alter von **7 bis 11 Monaten** sollten 2 Injektionen erhalten. Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten. Eine 3. Injektion wird im 2. Lebensjahr verabreicht.

Kinder im Alter von **12 bis 23 Monaten** sollten 2 Injektionen erhalten. Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 2 Monaten einzuhalten.

Kinder und Jugendliche im Alter von **2 bis 17 Jahren** sollten 1 Injektion erhalten.

Säuglinge, Kinder und Jugendliche, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden

Säuglinge und Kinder, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden, können Prevenar 13 erhalten, um die Impfserie zu vervollständigen.

Bei Kindern im Alter von **1 bis 5 Jahren**, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen sagen, wie viele Impfungen mit Prevenar 13 erforderlich sind.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren sollten 1 Injektion erhalten.

Es ist wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers bzw. des medizinischen Fachpersonals befolgen, damit Ihr Kind alle Impfungen der Impfserie erhält.

Sollten Sie den nächsten Impftermin versäumt haben, fragen Sie den Arzt, Apotheker bzw. das medizinische Fachpersonal um Rat.

Erwachsene

Erwachsene erhalten 1 Injektion.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie zuvor eine Pneumokokkenimpfung erhalten haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Prevenar 13 haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Besondere Personengruppen

Personen, bei denen das Risiko für eine Pneumokokken-Infektion erhöht sein kann (z. B. bei Personen mit Sichelzellerkrankung oder HIV-Infektion), einschließlich solchen, die zuvor mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft wurden, können mindestens 1 Dosis Prevenar 13 erhalten.

Patienten mit Blutstammzelltransplantation können 3 Injektionen erhalten, wobei die 1. Injektion 3 bis 6 Monate nach der Transplantation verabreicht wird und der Abstand zwischen den Injektionen mindestens 1 Monat beträgt. Eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) wird 6 Monate nach der 3. Injektion empfohlen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Prevenar 13 Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Prevenar 13 bei Säuglingen und Kindern (im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren) berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit
- Fieber; Reizbarkeit; Schmerz, Berührungsempfindlichkeit, Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle; Schläfrigkeit; unruhiger Schlaf
- Rötung, Verhärtung, Schwellung an der Einstichstelle von 2,5 bis 7,0 cm Durchmesser (nach der Auffrischdosis und bei älteren [2 bis 5 Jahre alten] Kindern)

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Erbrechen; Durchfall
- Fieber über 39 °C; Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Bewegung stört; Rötung, Verhärtung, Schwellung an der Einstichstelle von 2,5 bis 7 cm Durchmesser (nach der Grundimmunisierung)
- Ausschlag

Gelegentliche Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 100 Impfungen auftreten) sind:

- Krämpfe (oder Krampfanfälle), einschließlich solcher, die durch hohes Fieber verursacht werden
- Nesselsucht (Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag)

- Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle von mehr als 7 cm Durchmesser; Weinen

Seltene Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 1.000 Impfungen auftreten) sind:

- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen), einschließlich Schwellung des Gesichts und/ oder der Lippen, Schwierigkeiten beim Atmen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Prevenar 13 bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit
- Reizbarkeit; Schmerz, Berührungsempfindlichkeit, Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle; Schläfrigkeit; unruhiger Schlaf; Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Bewegung stört

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Kopfschmerzen
- Erbrechen; Durchfall
- Ausschlag; Nesselsucht (Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag)
- Fieber

Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion, Sichelzellerkrankung oder Blutstammzelltransplantation hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen sehr häufig auf.

Bei sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) können innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung längere Atempausen auftreten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Prevenar 13 bei Erwachsenen berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit; Kopfschmerzen; Durchfall; Erbrechen (bei Erwachsenen zwischen 18 und 49 Jahren)
- Kälteschauer; Müdigkeit; Ausschlag; Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung oder Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Armbewegung stört (starke Schmerzen oder Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren und starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren)
- Verschlechterung oder erstmaliges Auftreten von Schmerzen in Ihren Gelenken oder Muskeln
- Fieber (bei Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren)

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Erbrechen (bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber); Fieber (bei Erwachsenen im Alter von 30 Jahren und darüber)

Gelegentliche Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 100 Impfungen auftreten) sind:

- Übelkeit

- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen), einschließlich Schwellung des Gesichts und/ oder der Lippen, Schwierigkeiten beim Atmen
- vergrößerte Lymphknoten oder drüsen (Lymphadenopathie) nahe der Einstichstelle, wie z. B. unter dem Arm

Erwachsene mit HIV-Infektion hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Fieber und Erbrechen sehr häufig auf, und Übelkeit trat häufig auf.

Erwachsene mit Blutstammzelltransplantation hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Fieber und Erbrechen sehr häufig auf.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Prevenar 13 beobachtet:

- schwere allergische Reaktionen, einschließlich Schock (Herz-Kreislauf-Kollaps); Angioödem (Schwellung der Lippen, des Gesichtes oder des Rachens)
- Nesselsucht (Urtikaria), Hautrötung und -reizung (Dermatitis) und Juckreiz (Pruritus) an der Einstichstelle; Hautrötung (im Gesicht und/ oder am Körper)
- vergrößerte Lymphknoten oder -drüsen (Lymphadenopathie) in der Nähe der Einstichstelle, z. B. unter dem Arm oder in der Leistenbeuge
- Ausschlag, bei dem juckende rote Flecken entstehen (Erythema multiforme)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich oder Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Prevenar 13 aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Prevenar 13 ist bei Temperaturen bis zu 25 °C 4 Tage haltbar. Am Ende dieses Zeitraums sollte Prevenar 13 verwendet oder entsorgt werden. Diese Angaben dienen der Orientierung des medizinischen Fachpersonals in Fällen von vorübergehendem Überschreiten der Lagerungstemperatur.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Prevenar 13 enthält

Die Wirkstoffe sind Polysaccharid-CRM₁₉₇-Konjugate, bestehend aus:

- 2,2 µg Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F und 23F,

- 4,4 µg Polysaccharid des Serotyps 6B,

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 32 µg CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,125 mg Aluminium).

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Prevenar 13 aussieht und Inhalt der Packung

Der Impfstoff ist eine weiße Injektionssuspension und als Einzeldosis-Fertigspritze (0,5 ml) erhältlich. Packungsgrößen: 1, 10 und 50 Fertigspritzen mit oder ohne Injektionsnadel. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller, der für die Chargenfreigabe zuständig ist:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgien

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Während der Lagerung können ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden. Dies ist kein Anzeichen für eine Minderung der Qualität.

Der Impfstoff sollte visuell auf Fremdpartikel und/ oder eine Veränderung des Aussehens hin geprüft werden. Nicht verwenden bei entsprechendem Befund.

Vor dem Entlüften der Spritze gut schütteln, um eine homogene weiße Suspension zu erhalten.

Verabreichen Sie die komplette Dosis.

Prevenar 13 ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Nicht intravaskulär anwenden.

Prevenar 13 darf nicht mit einem anderen Impfstoff in derselben Spritze gemischt werden.

Prevenar 13 kann gleichzeitig mit anderen Impfungen für Kinder verabreicht werden; in diesem Fall sollten unterschiedliche Einstichstellen gewählt werden.

Prevenar 13 kann Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber zur selben Zeit gegeben werden wie der trivalente oder quadrivalente inaktivierte Grippeimpfstoff.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Prevenar 13 Injektionssuspension in Einzeldosis-Durchstechflasche Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind diesen Impfstoff erhalten/ erhält, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie bei sich oder Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Prevenar 13 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prevenar 13 bei Ihnen oder Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Prevenar 13 anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prevenar 13 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Prevenar 13 und wofür wird es angewendet?

Prevenar 13 ist ein Pneumokokkenimpfstoff zur Anwendung bei:

- **Kindern im Alter von 6 Wochen bis 17 Jahren** und bietet einen Schutz vor Krankheiten wie Meningitis (Hirnhautentzündung), Sepsis (Blutvergiftung) oder Bakteriämie (Vorhandensein von Bakterien im Blut), Pneumonie (Lungenentzündung) und Mittelohrentzündung,
- **Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber** und bietet einen Schutz vor Pneumonie (Lungenentzündung), Sepsis (Blutvergiftung) oder Bakteriämie (Vorhandensein von Bakterien im Blut) und Meningitis (Hirnhautentzündung),

die durch 13 Typen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Prevenar 13 bietet Schutz vor 13 Typen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* und ersetzt Prevenar, das vor 7 Bakterientypen schützte.

Der Impfstoff wirkt dadurch, dass er den Körper bei der Bildung eigener Antikörper unterstützt, die Sie oder Ihr Kind gegen diese Krankheiten schützen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prevenar 13 bei Ihnen oder Ihrem Kind beachten?

Prevenar 13 darf nicht angewendet werden

- wenn Sie oder Ihr Kind überempfindlich (allergisch) sind/ ist gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder einen anderen Impfstoff, der ein Diphtherie-Toxoid enthält.
- wenn Sie oder Ihr Kind eine schwere Infektion mit hohem Fieber (über 38 °C) haben/ hat. Trifft dies auf Sie oder Ihr Kind zu, muss die Impfung verschoben werden, bis es Ihnen oder Ihrem

Kind wieder besser geht. Eine leichte Infektion, wie z. B. eine Erkältung, sollte unproblematisch sein. Sprechen Sie jedoch zuerst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind:

- nach einer Impfung mit Prevenar oder Prevenar 13 irgendwelche Beschwerden hatten/ hatte oder noch haben/ hat, z. B. eine allergische Reaktion oder Atembeschwerden
- Blutgerinnungsstörungen haben/ hat oder leicht blaue Flecken bekommen/ bekommt
- ein geschwächtes Immunsystem haben/ hat (z. B. durch eine HIV-Infektion); die Schutzwirkung von Prevenar 13 kann dann möglicherweise eingeschränkt sein
- schon einmal unter Krampfanfällen litten/ litt, denn es kann erforderlich sein, fiebersenkende Arzneimittel einzunehmen, bevor Prevenar 13 verabreicht wird. Sollte Ihr Kind nach der Impfung nicht mehr ansprechbar sein oder Krämpfe (Krampfanfälle) bekommen, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt. Siehe auch Abschnitt 4.

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, falls Ihr Kind ein sehr unreifes Frühgeborenes (Geburt in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) ist, da innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung längere Atempausen auftreten können. Siehe auch Abschnitt 4.

Wie mit allen Impfstoffen, so kann auch mit Prevenar 13 nicht bei allen Geimpften ein Impfschutz erzielt werden.

Prevenar 13 schützt bei Kindern nur vor Mittelohrentzündungen, die durch diejenigen *Streptococcus-pneumoniae*-Typen verursacht werden, für die der Impfstoff entwickelt wurde. Es schützt nicht gegen andere Erreger, die Mittelohrentzündungen verursachen können.

Anwendung von Prevenar 13 zusammen mit anderen Arzneimitteln/ Impfstoffen

Ihr Arzt könnte Sie bitten, Ihrem Kind Paracetamol oder andere fiebersenkende Arzneimittel zu geben, bevor Prevenar 13 verabreicht wird. Diese Maßnahme wird helfen, einige der Nebenwirkungen von Prevenar 13 zu mildern.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen/ einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben/ hat, eine Anwendung anderer Arzneimittel vorgesehen ist oder wenn Sie/ Ihr Kind vor Kurzem eine andere Impfung erhalten haben/ hat.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prevenar 13 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

Prevenar 13 enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Prevenar 13 anzuwenden?

Die empfohlene Impfstoffdosis (0,5 ml) wird vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Ihren Arm oder in den Arm- oder Beinmuskel Ihres Kindes injiziert.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

In der Regel sollte Ihr Kind zunächst nacheinander 3 Injektionen des Impfstoffs erhalten, gefolgt von einer Auffrischdosis.

- Die 1. Injektion kann ab einem Alter von 6 Wochen verabreicht werden.
- Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten.
- Eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) wird im Alter zwischen 11 und 15 Monaten verabreicht.
- Sie werden darüber informiert, wann Ihr Kind wiederkommen soll, um die nächste Injektion zu erhalten.

Gemäß den offiziellen Empfehlungen in Ihrem Land verwendet Ihr Arzt möglicherweise ein abweichendes Impfschema. Bitte sprechen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal an, wenn Sie hierzu weitere Informationen wünschen.

Frühgeborene Säuglinge

Ihr Kind wird zunächst nacheinander 3 Injektionen erhalten. Die 1. Injektion kann ab einem Alter von 6 Wochen verabreicht werden, wobei zwischen den Injektionen ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten ist. Im Alter zwischen 11 und 15 Monaten wird Ihr Kind eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) erhalten.

Bisher ungeimpfte Säuglinge, Kinder und Jugendliche über 7 Monate

Säuglinge im Alter von **7 bis 11 Monaten** sollten 2 Injektionen erhalten. Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten. Eine 3. Injektion wird im 2. Lebensjahr verabreicht.

Kinder im Alter von **12 bis 23 Monaten** sollten 2 Injektionen erhalten. Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 2 Monaten einzuhalten.

Kinder und Jugendliche im Alter von **2 bis 17 Jahren** sollten 1 Injektion erhalten.

Säuglinge, Kinder und Jugendliche, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden

Säuglinge und Kinder, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden, können Prevenar 13 erhalten, um die Impfserie zu vervollständigen.

Bei Kindern im Alter von **1 bis 5 Jahren**, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen sagen, wie viele Impfungen mit Prevenar 13 erforderlich sind.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren sollten 1 Injektion erhalten.

Es ist wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers bzw. des medizinischen Fachpersonals befolgen, damit Ihr Kind alle Impfungen der Impfserie erhält.

Sollten Sie den nächsten Impftermin versäumt haben, fragen Sie den Arzt, Apotheker bzw. das medizinische Fachpersonal um Rat.

Erwachsene

Erwachsene erhalten 1 Injektion.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie zuvor eine Pneumokokkenimpfung erhalten haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Prevenar 13 haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Besondere Personengruppen

Personen, bei denen das Risiko für eine Pneumokokken-Infektion erhöht sein kann (z. B. bei Personen mit Sichelzellerkrankung oder HIV-Infektion), einschließlich solchen, die zuvor mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft wurden, können mindestens 1 Dosis Prevenar 13 erhalten.

Patienten mit Blutstammzelltransplantation können 3 Injektionen erhalten, wobei die 1. Injektion 3 bis 6 Monate nach der Transplantation verabreicht wird und der Abstand zwischen den Injektionen mindestens 1 Monat beträgt. Eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) wird 6 Monate nach der 3. Injektion empfohlen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Prevenar 13 Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Prevenar 13 bei Säuglingen und Kindern (im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren) berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit
- Fieber; Reizbarkeit; Schmerz, Berührungsempfindlichkeit, Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle; Schläfrigkeit; unruhiger Schlaf
- Rötung, Verhärtung, Schwellung an der Einstichstelle von 2,5 bis 7,0 cm Durchmesser (nach der Auffrischdosis und bei älteren [2 bis 5 Jahre alten] Kindern)

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Erbrechen; Durchfall
- Fieber über 39 °C; Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Bewegung stört; Rötung, Verhärtung, Schwellung an der Einstichstelle von 2,5 bis 7 cm Durchmesser (nach der Grundimmunisierung)
- Ausschlag

Gelegentliche Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 100 Impfungen auftreten) sind:

- Krämpfe (oder Krampfanfälle), einschließlich solcher, die durch hohes Fieber verursacht werden
- Nesselsucht (Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag)

- Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle von mehr als 7 cm Durchmesser; Weinen

Seltene Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 1.000 Impfungen auftreten) sind:

- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen), einschließlich Schwellung des Gesichts und/ oder der Lippen, Schwierigkeiten beim Atmen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Prevenar 13 bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit
- Reizbarkeit; Schmerz, Berührungsempfindlichkeit, Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle; Schläfrigkeit; unruhiger Schlaf; Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Bewegung stört

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Kopfschmerzen
- Erbrechen; Durchfall
- Ausschlag; Nesselsucht (Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag)
- Fieber

Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion, Sichelzellerkrankung oder Blutstammzelltransplantation hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen sehr häufig auf.

Bei sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) können innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung längere Atempausen auftreten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Prevenar 13 bei Erwachsenen berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit; Kopfschmerzen; Durchfall; Erbrechen (bei Erwachsenen zwischen 18 und 49 Jahren)
- Kälteschauer; Müdigkeit; Ausschlag; Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung oder Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Armbewegung stört (starke Schmerzen oder Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren und starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren)
- Verschlechterung oder erstmaliges Auftreten von Schmerzen in Ihren Gelenken oder Muskeln
- Fieber (bei Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren)

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Erbrechen (bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber); Fieber (bei Erwachsenen im Alter von 30 Jahren und darüber)

Gelegentliche Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 100 Impfungen auftreten) sind:

- Übelkeit

- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen), einschließlich Schwellung des Gesichts und/ oder der Lippen, Schwierigkeiten beim Atmen
- vergrößerte Lymphknoten oder drüsen (Lymphadenopathie) nahe der Einstichstelle, wie z. B. unter dem Arm

Erwachsene mit HIV-Infektion hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Fieber und Erbrechen sehr häufig auf, und Übelkeit trat häufig auf.

Erwachsene mit Blutstammzelltransplantation hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Fieber und Erbrechen sehr häufig auf.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Prevenar 13 beobachtet:

- schwere allergische Reaktionen, einschließlich Schock (Herz-Kreislauf-Kollaps); Angioödem (Schwellung der Lippen, des Gesichtes oder des Rachens)
- Nesselsucht (Urtikaria), Hautrötung und -reizung (Dermatitis) und Juckreiz (Pruritus) an der Einstichstelle; Hautrötung (im Gesicht und/ oder am Körper)
- vergrößerte Lymphknoten oder -drüsen (Lymphadenopathie) in der Nähe der Einstichstelle, z. B. unter dem Arm oder in der Leistenbeuge
- Ausschlag, bei dem juckende rote Flecken entstehen (Erythema multiforme)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich oder Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Prevenar 13 aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Prevenar 13 enthält

Die Wirkstoffe sind Polysaccharid-CRM₁₉₇-Konjugate, bestehend aus:

- 2,2 µg Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F und 23F,
- 4,4 µg Polysaccharid des Serotyps 6B,

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 32 µg CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,125 mg Aluminium).

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Prevenar 13 aussieht und Inhalt der Packung

Der Impfstoff ist eine weiße Injektionssuspension und als Einzeldosis-Durchstechflasche (0,5 ml) erhältlich. Packungsgrößen: 1, 5, 10, 25 und 50 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller, der für die Chargenfreigabe zuständig ist:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgien

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Während der Lagerung können ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden. Dies ist kein Anzeichen für eine Minderung der Qualität.

Der Impfstoff sollte visuell auf Fremdpartikel und/ oder eine Veränderung des Aussehens hin geprüft werden. Nicht verwenden bei entsprechendem Befund.

Vor Gebrauch gut schütteln, um eine homogene weiße Suspension zu erhalten.

Verabreichen Sie die komplette Dosis.

Prevenar 13 ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Nicht intravaskulär anwenden.

Prevenar 13 darf nicht mit einem anderen Impfstoff in derselben Spritze gemischt werden.

Prevenar 13 kann gleichzeitig mit anderen Impfungen für Kinder verabreicht werden; in diesem Fall sollten unterschiedliche Einstichstellen gewählt werden.

Prevenar 13 kann Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber zur selben Zeit gegeben werden wie der trivalente oder quadrivalente inaktivierte Grippeimpfstoff.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Prevenar 13 Injektionssuspension in Mehrdosenbehältnis Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent, adsorbiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind diesen Impfstoff erhalten/ erhält, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie bei sich oder Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Prevenar 13 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prevenar 13 bei Ihnen oder Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Prevenar 13 anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prevenar 13 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Prevenar 13 und wofür wird es angewendet?

Prevenar 13 ist ein Pneumokokkenimpfstoff zur Anwendung bei:

- **Kindern im Alter von 6 Wochen bis 17 Jahren** und bietet einen Schutz vor Krankheiten wie Meningitis (Hirnhautentzündung), Sepsis (Blutvergiftung) oder Bakteriämie (Vorhandensein von Bakterien im Blut), Pneumonie (Lungenentzündung) und Mittelohrentzündung,
- **Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber** und bietet einen Schutz vor Pneumonie (Lungenentzündung), Sepsis (Blutvergiftung) oder Bakteriämie (Vorhandensein von Bakterien im Blut) und Meningitis (Hirnhautentzündung),

die durch 13 Typen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Prevenar 13 bietet Schutz vor 13 Typen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* und ersetzt Prevenar, das vor 7 Bakterientypen schützte.

Der Impfstoff wirkt dadurch, dass er den Körper bei der Bildung eigener Antikörper unterstützt, die Sie oder Ihr Kind gegen diese Krankheiten schützen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prevenar 13 bei Ihnen oder Ihrem Kind beachten?

Prevenar 13 darf nicht angewendet werden

- wenn Sie oder Ihr Kind überempfindlich (allergisch) sind/ ist gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder einen anderen Impfstoff, der ein Diphtherie-Toxoid enthält.
- wenn Sie oder Ihr Kind eine schwere Infektion mit hohem Fieber (über 38 °C) haben/ hat. Trifft dies auf Sie oder Ihr Kind zu, muss die Impfung verschoben werden, bis es Ihnen oder Ihrem

Kind wieder besser geht. Eine leichte Infektion, wie z. B. eine Erkältung, sollte unproblematisch sein. Sprechen Sie jedoch zuerst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind:

- nach einer Impfung mit Prevenar oder Prevenar 13 irgendwelche Beschwerden hatten/ hatte oder noch haben/ hat, z. B. eine allergische Reaktion oder Atembeschwerden
- Blutgerinnungsstörungen haben/ hat oder leicht blaue Flecken bekommen/ bekommt
- ein geschwächtes Immunsystem haben/ hat (z. B. durch eine HIV-Infektion); die Schutzwirkung von Prevenar 13 kann dann möglicherweise eingeschränkt sein
- schon einmal unter Krampfanfällen litten/ litt, denn es kann erforderlich sein, fiebersenkende Arzneimittel einzunehmen, bevor Prevenar 13 verabreicht wird. Sollte Ihr Kind nach der Impfung nicht mehr ansprechbar sein oder Krämpfe (Krampfanfälle) bekommen, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt. Siehe auch Abschnitt 4.

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, falls Ihr Kind ein sehr unreifes Frühgeborenes (Geburt in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) ist, da innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung längere Atempausen auftreten können. Siehe auch Abschnitt 4.

Wie mit allen Impfstoffen, so kann auch mit Prevenar 13 nicht bei allen Geimpften ein Impfschutz erzielt werden.

Prevenar 13 schützt bei Kindern nur vor Mittelohrentzündungen, die durch diejenigen *Streptococcus-pneumoniae*-Typen verursacht werden, für die der Impfstoff entwickelt wurde. Es schützt nicht gegen andere Erreger, die Mittelohrentzündungen verursachen können.

Anwendung von Prevenar 13 zusammen mit anderen Arzneimitteln/ Impfstoffen

Ihr Arzt könnte Sie bitten, Ihrem Kind Paracetamol oder andere fiebersenkende Arzneimittel zu geben, bevor Prevenar 13 verabreicht wird. Diese Maßnahme wird helfen, einige der Nebenwirkungen von Prevenar 13 zu mildern.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen/ einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben/ hat, eine Anwendung anderer Arzneimittel vorgesehen ist oder wenn Sie/ Ihr Kind vor Kurzem eine andere Impfung erhalten haben/ hat.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prevenar 13 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

Prevenar 13 enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Prevenar 13 anzuwenden?

Die empfohlene Impfstoffdosis (0,5 ml) wird vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Ihren Arm oder in den Arm- oder Beinmuskel Ihres Kindes injiziert.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

In der Regel sollte Ihr Kind zunächst nacheinander 3 Injektionen des Impfstoffs erhalten, gefolgt von einer Auffrischdosis.

- Die 1. Injektion kann ab einem Alter von 6 Wochen verabreicht werden.
- Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten.
- Eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) wird im Alter zwischen 11 und 15 Monaten verabreicht.
- Sie werden darüber informiert, wann Ihr Kind wiederkommen soll, um die nächste Injektion zu erhalten.

Gemäß den offiziellen Empfehlungen in Ihrem Land verwendet Ihr Arzt möglicherweise ein abweichendes Impfschema. Bitte sprechen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal an, wenn Sie hierzu weitere Informationen wünschen.

Frühgeborene Säuglinge

Ihr Kind wird zunächst nacheinander 3 Injektionen erhalten. Die 1. Injektion kann ab einem Alter von 6 Wochen verabreicht werden, wobei zwischen den Injektionen ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten ist. Im Alter zwischen 11 und 15 Monaten wird Ihr Kind eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) erhalten.

Bisher ungeimpfte Säuglinge, Kinder und Jugendliche über 7 Monate

Säuglinge im Alter von **7 bis 11 Monaten** sollten 2 Injektionen erhalten. Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 1 Monat einzuhalten. Eine 3. Injektion wird im 2. Lebensjahr verabreicht.

Kinder im Alter von **12 bis 23 Monaten** sollten 2 Injektionen erhalten. Zwischen den Injektionen ist ein Zeitabstand von mindestens 2 Monaten einzuhalten.

Kinder und Jugendliche im Alter von **2 bis 17 Jahren** sollten 1 Injektion erhalten.

Säuglinge, Kinder und Jugendliche, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden

Säuglinge und Kinder, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden, können Prevenar 13 erhalten, um die Impfserie zu vervollständigen.

Bei Kindern im Alter von **1 bis 5 Jahren**, die zuvor mit Prevenar geimpft wurden, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen sagen, wie viele Impfungen mit Prevenar 13 erforderlich sind.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren sollten 1 Injektion erhalten.

Es ist wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers bzw. des medizinischen Fachpersonals befolgen, damit Ihr Kind alle Impfungen der Impfserie erhält.

Sollten Sie den nächsten Impftermin versäumt haben, fragen Sie den Arzt, Apotheker bzw. das medizinische Fachpersonal um Rat.

Erwachsene

Erwachsene erhalten 1 Injektion.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie zuvor eine Pneumokokkenimpfung erhalten haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Prevenar 13 haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Besondere Personengruppen

Personen, bei denen das Risiko für eine Pneumokokken-Infektion erhöht sein kann (z. B. bei Personen mit Sichelzellerkrankung oder HIV-Infektion), einschließlich solchen, die zuvor mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft wurden, können mindestens 1 Dosis Prevenar 13 erhalten.

Patienten mit Blutstammzelltransplantation können 3 Injektionen erhalten, wobei die 1. Injektion 3 bis 6 Monate nach der Transplantation verabreicht wird und der Abstand zwischen den Injektionen mindestens 1 Monat beträgt. Eine 4. Injektion (Auffrischimpfung) wird 6 Monate nach der 3. Injektion empfohlen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Prevenar 13 Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Prevenar 13 bei Säuglingen und Kindern (im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren) berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit
- Fieber; Reizbarkeit; Schmerz, Berührungsempfindlichkeit, Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle; Schläfrigkeit; unruhiger Schlaf
- Rötung, Verhärtung, Schwellung an der Einstichstelle von 2,5 bis 7,0 cm Durchmesser (nach der Auffrischdosis und bei älteren [2 bis 5 Jahre alten] Kindern)

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Erbrechen; Durchfall
- Fieber über 39 °C; Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Bewegung stört; Rötung, Verhärtung, Schwellung an der Einstichstelle von 2,5 bis 7 cm Durchmesser (nach der Grundimmunisierung)
- Ausschlag

Gelegentliche Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 100 Impfungen auftreten) sind:

- Krämpfe (oder Krampfanfälle), einschließlich solcher, die durch hohes Fieber verursacht werden
- Nesselsucht (Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag)

- Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle von mehr als 7 cm Durchmesser; Weinen

Seltene Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 1.000 Impfungen auftreten) sind:

- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen), einschließlich Schwellung des Gesichts und/ oder der Lippen, Schwierigkeiten beim Atmen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Prevenar 13 bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit
- Reizbarkeit; Schmerz, Berührungsempfindlichkeit, Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Einstichstelle; Schläfrigkeit; unruhiger Schlaf; Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Bewegung stört

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Kopfschmerzen
- Erbrechen; Durchfall
- Ausschlag; Nesselsucht (Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag)
- Fieber

Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion, Sichelzellerkrankung oder Blutstammzelltransplantation hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen sehr häufig auf.

Bei sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) können innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung längere Atempausen auftreten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Prevenar 13 bei Erwachsenen berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen (diese können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- verminderter Appetit; Kopfschmerzen; Durchfall; Erbrechen (bei Erwachsenen zwischen 18 und 49 Jahren)
- Kälteschauer; Müdigkeit; Ausschlag; Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung oder Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle, die die Armbewegung stört (starke Schmerzen oder Berührungsempfindlichkeit an der Einstichstelle bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren und starke Beeinträchtigungen der Beweglichkeit des Arms bei Erwachsenen zwischen 18 und 39 Jahren)
- Verschlechterung oder erstmaliges Auftreten von Schmerzen in Ihren Gelenken oder Muskeln
- Fieber (bei Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren)

Häufige Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten) sind:

- Erbrechen (bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber); Fieber (bei Erwachsenen im Alter von 30 Jahren und darüber)

Gelegentliche Nebenwirkungen (diese können bei bis zu 1 von 100 Impfungen auftreten) sind:

- Übelkeit

- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen), einschließlich Schwellung des Gesichts und/ oder der Lippen, Schwierigkeiten beim Atmen
- vergrößerte Lymphknoten oder drüsen (Lymphadenopathie) nahe der Einstichstelle, wie z. B. unter dem Arm

Erwachsene mit HIV-Infektion hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Fieber und Erbrechen sehr häufig auf, und Übelkeit trat häufig auf.

Erwachsene mit Blutstammzelltransplantation hatten ähnliche Nebenwirkungen, jedoch traten Fieber und Erbrechen sehr häufig auf.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Prevenar 13 beobachtet:

- schwere allergische Reaktionen, einschließlich Schock (Herz-Kreislauf-Kollaps); Angioödem (Schwellung der Lippen, des Gesichtes oder des Rachens)
- Nesselsucht (Urtikaria), Hautrötung und -reizung (Dermatitis) und Juckreiz (Pruritus) an der Einstichstelle; Hautrötung (im Gesicht und/ oder am Körper)
- vergrößerte Lymphknoten oder -drüsen (Lymphadenopathie) in der Nähe der Einstichstelle, z. B. unter dem Arm oder in der Leistenbeuge
- Ausschlag, bei dem juckende rote Flecken entstehen (Erythema multiforme)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich oder Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Prevenar 13 aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Nach der ersten Anwendung kann das Produkt für maximal 28 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Prevenar 13 enthält

Die Wirkstoffe sind Polysaccharid-CRM₁₉₇-Konjugate, bestehend aus:

- 2,2 µg Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F und 23F,
- 4,4 µg Polysaccharid des Serotyps 6B,

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 32 µg CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,125 mg Aluminium).

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80, 2-Phenoxyethanol und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Prevenar 13 aussieht und Inhalt der Packung

Der Impfstoff ist eine weiße Injektionssuspension und als Mehrdosenbehältnis (4 x 0,5-ml-Dosen) erhältlich. Packungsgrößen: 1, 5, 10, 25 und 50 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller, der für die Chargenfreigabe zuständig ist:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgien

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Während der Lagerung können ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden. Dies ist kein Anzeichen für eine Minderung der Qualität.

Der Impfstoff sollte visuell auf Fremdpartikel und/ oder eine Veränderung des Aussehens hin geprüft werden. Nicht verwenden bei entsprechendem Befund.

Vor Gebrauch gut schütteln, um eine homogene weiße Suspension zu erhalten.

Verabreichen Sie die komplette Dosis.

Prevenar 13 ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Nicht intravaskulär anwenden.

Prevenar 13 darf nicht mit einem anderen Impfstoff in derselben Spritze gemischt werden.

Prevenar 13 kann gleichzeitig mit anderen Impfungen für Kinder verabreicht werden; in diesem Fall sollten unterschiedliche Einstichstellen gewählt werden.

Prevenar 13 kann Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und darüber zur selben Zeit gegeben werden wie der trivalente oder quadrivalente inaktivierte Grippeimpfstoff.

Nach der ersten Anwendung kann das Produkt für maximal 28 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden.

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

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (adsorbiert) - 13 valent zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Spontanberichten, einschließlich einem engen zeitlichen Zusammenhang, und im Hinblick auf einen plausiblen Wirkungsmechanismus hält der PRAC es zumindest für eine begründete Möglichkeit, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (adsorbiert) - 13 valent und einer Anaphylaxie bei Kindern über 5 Jahren und Erwachsenen besteht. Infolgedessen hat der PRAC Abschnitt 4.8 der SmPC aktualisiert, um die Nebenwirkung Anaphylaxie mit unbekannter Häufigkeit in die Gruppe von Kindern über 5 Jahren und Erwachsenen aufzunehmen.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (adsorbiert) - 13 valent der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (adsorbiert) - 13 valent enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.