



DIE **WELLE** IST DA.
HANDELN SIE **JETZT!**

DESHALB **JETZT** GEGEN
PNEUMOKOKKEN IMPFEN.

BESTELLFORMULAR FÜR IHRE ARZTPRAXIS

Bitte senden an:

.....

.....

Praxisadresse und Ansprechpartner

.....

Datum, Unterschrift

- Ich möchte eine Impfschulung für mein Praxisteam
- Ich möchte weitere Informationen zum Impfen

Bitte vereinbaren Sie einen Termin unter folgender Telefonnummer:

.....

Bitte nutzen Sie Seite 2 dieses Dokumentes, um gratis Informationsmaterial zu bestellen.








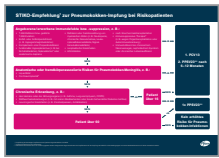


pfizerpro.de | wirfuersimpfen.de

Bei einer potentiellen Nebenwirkungsmeldung kontaktieren Sie bitte die lokale Abteilung für Arzneimittelsicherheit unter:
DEU.AEReporting@pfizer.com, Fax aus dem Inland (gebührenfrei): 0800183-0898, Fax aus dem Ausland: 001 860 686 5358 Bei einer Produktreklamation/-beschwerde
kontaktieren Sie bitte die lokale Abteilung für Produktreklamationen/-beschwerden unter: FGC-Complaint.Karlsruhe@Pfizer.com, Fax +49 721 6101 99453



HIERMIT BESTELLE ICH GRATIS FOLGENDE INFORMATIONSMATERIALIEN FÜR DIE PRAXIS

(zutreffendes bitte ankreuzen)

Für immungeschwächte PatientInnen	Für Sie als impfende/r Ärztin/Arzt
<p>Patienten Broschüre – Impfschutz für Patienten mit geschwächtem Immunsystem Art.-Nr. 65357</p> <p><input type="checkbox"/> 10 Stück <input type="checkbox"/> 20 Stück</p> 	<p>Aktuelles Epidemiologisches Bulletin der STIKO am RKI 34/2020 Art.-Nr. 3082</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Stück</p> 
<p>Patienten Broschüre – Impfungen für Dialysepatienten Art.-Nr. 3007</p> <p><input type="checkbox"/> 10 Stück <input type="checkbox"/> 20 Stück</p> 	<p>Übersicht immunsuppressiver Medikamente Art.-Nr. 2940</p> <p>..... Stück (Max. 5 Exemplare)</p> 
<p>Patienten Broschüre – Impfen bei Immunschwäche mit heraustrennbarer Impfpfapel Art.-Nr. 2683</p> <p><input type="checkbox"/> 10 Stück <input type="checkbox"/> 20 Stück</p> 	<p>Übersicht ICD10-Codes Immunsuppression Art.-Nr. 2574</p> <p>..... Stück (Max. 5 Exemplare)</p> 
<p>Wartezimmerposter – Pneumokokkenimpfung bei Immunschwäche Art.-Nr. 3144</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Stück <input type="checkbox"/> 2 Stück</p> 	<p>Übersicht STIKO-Empfehlung zur Pneumokokken-Impfung bei Risikopatienten Art.-Nr. 3057</p> <p>..... Stück (Max. 5 Exemplare)</p> 
<p>Thieme Report: Impfungen bei Immunsuppression Art.-Nr. 2614</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Stück <input type="checkbox"/> 2 Stück</p> 	<p>Aufsteller für den Tresen – Lassen Sie Ihren Impfschutz überprüfen Art.-Nr. 2696</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Stück <input type="checkbox"/> 2 Stück</p> 



FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene
Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-
Impfstoff (Ganzvirus, inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus^{1,2}
(Stamm Neudörfel) 2,4 µg

¹ adsorbiert an hydratisiertes Aluminium-
hydroxid (0,35 mg Al³⁺)

² hergestellt in Hühnerembryonal-Fibro-
blastenzellen (CEF-Zellen)

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter
Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze.
Nach dem Aufschütteln ist der Impfstoff
eine weißliche, opaleszente Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene dient zur
aktiven (prophylaktischen) Immunisierung
gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis
(FSME) bei Personen ab dem Alter von
16 Jahren.

Hinsichtlich der Notwendigkeit, des Zeit-
punktes und der Intervalle der Impfung wird
auf die offiziellen Impfpfehlungen ver-
wiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Das Grundimmunisierungsschema ist für alle
Personen ab dem Alter von 16 Jahren gleich
und besteht aus 3 Dosen FSME-IMMUN
0,5 ml Erwachsene.

Die erste und die zweite Dosis sollten im
Abstand von 1 bis 3 Monaten verabreicht
werden.

Wird eine Schnellimmunisierung benötigt,
kann die zweite Dosis zwei Wochen nach
der ersten verabreicht werden.

Nach den ersten beiden Dosen wird ein aus-
reichender Impfschutz für die aktuelle Ze-
ckensaison erwartet (siehe Abschnitt 5.1).

Die dritte Dosis sollte 5 bis 12 Monate nach
der zweiten Impfung gegeben werden.

Nach der dritten Dosis hält der Impfschutz
erwartungsgemäß für mindestens 3 Jahre
an.

Da der Impfschutz möglichst schon zu Be-
ginn der saisonalen Zeckenaktivität im
Frühjahr bestehen soll, liegt der bevorzugte
Zeitpunkt für die erste und zweite Teilimp-
fung in den Wintermonaten.

Die Impferie sollte mit der dritten Impfung
idealerweise noch in derselben Zeckensai-
son oder spätestens vor Beginn der folgen-
den Zeckensaison abgeschlossen werden.

Grundimmunisierung	Dosis	Normales Impfschema	Schnellimmunisierung
1. Dosis	0,5 ml	beliebiger Zeitpunkt	beliebiger Zeitpunkt
2. Dosis	0,5 ml	1 bis 3 Monate nach der 1. Impfung	14 Tage nach der 1. Impfung
3. Dosis	0,5 ml	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung

Auffrischimpfungen

Personen im Alter von 16 bis 60 Jahren

Die erste Auffrischimpfung sollte 3 Jahre
nach der dritten Dosis erfolgen (siehe Ab-
schnitt 5.1). Die weiteren Auffrischimpfun-
gen sollten alle 5 Jahre nach der letzten
Auffrischimpfung verabreicht werden.

Personen über 60 Jahre

Im Allgemeinen sollten bei Personen über
60 Jahre die Abstände zwischen den Auf-
frischimpfungen 3 Jahre nicht überschreiten.

Auffrisch- impfungen ≥ 16 bis < 60 Jahre	Dosis	Zeitpunkt
1. Auffrisch- impfung	0,5 ml	3 Jahre nach der 3. Impfung
weitere Auffrisch- impfungen	0,5 ml	alle 5 Jahre

Auffrisch- impfungen ≥ 60 Jahre	Dosis	Zeitpunkt
alle Auffrisch- impfungen	0,5 ml	alle 3 Jahre

Bei einer Ausdehnung der Impfabstände
zwischen den einzelnen Dosen (Grundim-
munisierung und Auffrischimpfungen) kann
die Schutzwirkung bei den geimpften Per-
sonen unzureichend sein (siehe Ab-
schnitt 5.1). Im Falle eines unterbrochenen
Impfschemas, in dem jedoch mindestens
zwei vorhergehende Impfungen in der Grund-
immunisierung erfolgt sind, reicht eine ein-
zelne Nachholimpfung aus, um das Impf-
schema fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1).

Personen mit geschwächter Immunab- wehr (einschließlich Personen unter immunsuppressiver Therapie)

Es liegen keine spezifischen klinischen Da-
ten vor, die Basis einer Dosierungsempfeh-
lung sein könnten. Aber es kann die Be-
stimmung der Antikörperkonzentration vier
Wochen nach der zweiten Teilimpfung in
Betracht gezogen werden. Falls ein schüt-
zender Antikörperspiegel nicht erreicht
wurde, kann die Verabreichung einer zu-
sätzlichen Dosis in Erwägung gezogen
werden. Das gilt auch für alle weiteren Imp-
fungen.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte als intramuskuläre Injek-
tion in den Oberarm (M. deltoideus) verab-
reicht werden.

Nur in Ausnahmefällen kann der Impfstoff
bei Personen mit Blutungsstörungen oder
Personen mit prophylaktischer Antikoagu-
lationstherapie subkutan verabreicht wer-
den (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine versehentliche intravasculäre Verabrei-
chung ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff,
einen der in Abschnitt 6.1 genannten son-
stigen Bestandteile oder einen der Produk-
tionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin,
Gentamycin, Protaminsulfat). Es sollten
neben Neomycin und Gentamycin weitere
Kreuzallergien mit anderen Aminoglykosiden
in Betracht gezogen werden.

Eine schwere Überempfindlichkeit gegen
Eiprotein und Hühnereiweiß (anaphylak-
tische Reaktion nach oraler Aufnahme von
Eiprotein) kann bei sensibilisierten Perso-
nen schwere allergische Reaktionen her-
vorufen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei moderaten oder schweren akuten Er-
krankungen (mit oder ohne Fieber) soll die
FSME-Impfung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müs-
sen für den Fall einer seltenen anaphylak-
tischen Reaktion nach der Impfung geeig-
nete medizinische Behandlungs- und Über-
wachungsmöglichkeiten bereit stehen.

Eine nicht-schwerwiegende Allergie gegen-
über Eiprotein stellt in der Regel keine
Gegenanzeige für die Impfung mit FSME-
IMMUN 0,5 ml Erwachsene dar. Trotzdem
sollen diese Personen nur unter geeigneter
medizinischer Überwachung und der Mög-
lichkeit einer Notfalltherapie von Überemp-
findlichkeitsreaktionen geimpft werden.

Eine Dosis enthält weniger als 1 mmol Kalium
und Natrium, d. h. der Impfstoff ist nahezu
„kalium- und natriumfrei“.

Eine intravasculäre Anwendung ist unbedingt
zu vermeiden, weil in diesem Falle schwere
Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließ-
lich Schock, auftreten können.

Die empfohlene Applikationsart ist intramus-
kulär. Bei Personen mit Blutungsstörungen
oder prophylaktischer Antikoagulationsthe-
rapie ist diese Applikationsart jedoch mög-
licherweise nicht geeignet. Limitierte Daten
von gesunden Erwachsenen weisen auf
eine vergleichbare Immunantwort bei sub-
kutan wie bei intramuskulär verabreichten
Booster-Impfungen hin. Bei einer subkuta-
nen Verabreichung könnte sich jedoch das
Risiko für Nebenwirkungen an der Einstich-
stelle erhöhen. Für ältere Personen liegen
keine Daten vor. Darüber hinaus liegen kei-
ne Daten zur Grundimmunisierung bei sub-
kutaner Verabreichung vor.



Bei Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, wird möglicherweise keine schützende Immunantwort erreicht.

Werden serologische Tests zur Bestimmung der Notwendigkeit von Auffrischimpfungen für erforderlich erachtet, wird empfohlen diese Tests in einem erfahrenen, qualifizierten Labor vornehmen zu lassen. Wegen der Kreuzreaktionen mit präexistierenden Antikörpern, die aus natürlicher Exposition stammen können, oder die durch frühere Impfungen gegen andere Flaviviren (wie z.B. Japanisches Enzephalitis-, Gelbfieber-, Dengue-Virus) bedingt sein können, kann es zu falsch-positiven Resultaten kommen.

Bei bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung des Impflings muss das Risiko einer FSME-Infektion gegen das Risiko einer ungünstigen Beeinflussung des Verlaufs der Autoimmunerkrankung durch FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene abgewogen werden.

Die Impfindikation ist bei Personen mit bestehenden zerebralen Erkrankungen wie aktiven demyelinisierenden Erkrankungen oder schwer einstellbarer Epilepsie besonders sorgfältig zu stellen.

Es liegen keine Daten zur Prophylaxe mit FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene nach einem Zeckenstich vor.

Wie bei allen Impfstoffen kann FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene möglicherweise nicht alle Impfungen vollständig gegen eine FSME-Infektion schützen. Für nähere Angaben zur Impfung von älteren Personen und zu Personen mit einem geschwächten Immunsystem, siehe Abschnitt 4.2.

Durch Zeckenstiche können auch andere Infektionserreger als FSME-Viren übertragen werden, einschließlich bestimmter Pathogene, die mitunter ein klinisches Bild hervorrufen können, das einer Frühsommer-Meningoenzephalitis ähnelt. FSME-Impfstoffe schützen nicht gegen Borrelieninfektionen.

Daher sollte jeder Impfling beim Auftreten klinischer Zeichen und Symptome einer möglichen FSME-Infektion sorgfältig auf die Möglichkeit anderer Ursachen hin untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Verabreichung von FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene mit anderen Impfstoffen sollte nur gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe anderer injizierbarer Impfstoffe sind verschiedene Applikationsorte, vorzugsweise unterschiedliche Gliedmaßen, zu wählen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Schwangeren mit FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene in die Muttermilch übertritt.

Deshalb darf FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene Schwangeren und Stillenden nur nach sorgfältiger Nutzen/ Risiko-Abwägung verabreicht werden, wenn eine dringende Notwendigkeit für einen Schutz gegen eine FSME-Infektion besteht.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Trotzdem sollte

darin gedacht werden, dass Sehstörungen oder Schwindel auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die in der folgenden Tabelle angegebenen Häufigkeiten gelten pro Impfung und wurden errechnet, basierend auf einer Datenanalyse von insgesamt 7 klinischen Prüfungen mit FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene (2,4 µg) nach Gabe von drei Impfungen bei Personen im Alter von 16 bis 65 Jahren (3.512 Personen nach der ersten Impfung, 3.477 Personen nach der zweiten Impfung und 3.274 Personen nach der dritten Impfung). Die Nebenwirkungen, die im folgenden Abschnitt aufgeführt werden, sind gemäß dem empfohlenen System zur Klassifizierung der Häufigkeiten angegeben:

Siehe Tabelle

Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Über die folgenden, weiteren Nebenwirkungen wurde nach Markteinführung berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

In einer kleinen Vergleichsstudie zur Immunantwort nach intramuskulärer und subkutaner Verabreichung von FSME-IMMUN bei gesunden Erwachsenen führte die subkutane Verabreichung zu mehr Nebenwirkungen am Verabreichungsort, insbesondere bei Frauen.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut,

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz		Schläfrigkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Erbrechen	Durchfall, Bauchschmerzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle: z. B. Schmerzen	Müdigkeit, Krankheitsgefühl	Pyrexie, Blutungen an der Injektionsstelle	Reaktionen an der Injektionsstelle wie: Rötung, Verhärtung, Schwellung, Juckreiz, Missempfindungen, Wärmegefühl

¹ Die Häufigkeitsangabe für Schwindel entspricht der Häufigkeit nach der ersten Impfung (n = 3.512). Nach der zweiten und dritten Impfung wurden keine Fälle von Schwindel berichtet.



FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene

Systemorganklasse	Häufigkeit*
	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes zoster (ausgebrochen bei präexponierten Patienten)
Erkrankungen des Immunsystems	Auftreten oder Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen (z. B. Multipler Sklerose), anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Demyelinisierende Erkrankungen (akute disseminierte Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myelitis, Myelitis transversa), Enzephalitis, Krämpfe, aseptische Meningitis, Meningismus, Störungen der Sinnesempfindungen und Bewegungsstörungen (Gesichtslähmung, Lähmung/ Parese, Neuritis, Hypästhesie, Parästhesie), Neuralgie, Sehnerventzündung, Benommenheit
Augenerkrankungen	Sehver schlechterungen, Lichtscheu, Augenschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzkrankungen	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Hautausschlag (erythematös, makulopapulös), Juckreiz, Dermatitis, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Gelenkschwellung, Nackenschmerzen, muskuloskeletale Steifigkeit (einschließlich Nackensteifigkeit), Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangstörung, Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Ödeme, Bewegungseinschränkung eines Gelenkes an der Injektionsstelle wie Gelenkschmerz, Knötchen und Entzündung

* Der obere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls der Häufigkeit eines Ereignisses ist mit $3/n$ berechnet. Dabei repräsentiert „n“ die Anzahl der Personen, die in allen klinischen Prüfungen mit FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene behandelt wurden. Daher stellt die errechnete Häufigkeit „selten“ die theoretische, maximale Häufigkeit dieser Ereignisse dar.

Tabelle 1
Konventionelles Impfschema, gesammelte Serokonversionsraten¹, bestimmt mittels ELISA und NT bei Personen im Alter von 16 bis 65 Jahren

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate¹, % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)

Tabelle 2
Schnellimmunisierung, gesammelte Serokonversionsraten¹, bestimmt mittels ELISA und NT

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate bei Personen im Alter von 16 bis 49 Jahren, % (n/N)	86,6 (168/194)	99,4 (176/177)	97,4 (189/194)	100,0 (177/177)
Serokonversionsrate bei Personen im Alter von ≥ 50 Jahren, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)

¹ – ermittelt 21 Tage nach jeder Dosis

² – Cut-Off der Serokonversion: ELISA-Wert > 126 VIEU/ml; NT $\geq 1:10$

Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung bekannt. Aufgrund der Darreichungsform des Impfstoffs ist eine versehentliche Überdosierung unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzephalitis-Impfstoffe, ATC Code: J07BA01

Die pharmakodynamische Wirkung des Produkts besteht darin, ausreichend hohe FSME-Antikörpertiter aufzubauen, die einen Schutz gegen das FSME-Virus gewährleisten.

Die Schutzrate des früheren FSME-Impfstoffs wurde anhand einer Dauerüberwachung ermittelt, in die seit 1984 die gesamte österreichische Bevölkerung einbezogen wurde. In dieser Überwachung wurde eine Schutzrate von über 90 % nach der zweiten Teilimpfung und über 97 % nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas (3 Teilimpfungen) berechnet.

Auf der Basis einer Dauerüberwachung der gesamten österreichischen Bevölkerung aus den Jahren 2000 bis 2006 wurde eine Schutzrate von 99 % errechnet, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen aller korrekt geimpften Personen ergab. Die Schutzrate ist nach den ersten zwei Impfungen, d. h. vor der Vervollständigung des Grundimmunisierungsschemas durch die dritte, reguläre Impfung sowohl bei den normalen Impfabständen als auch bei der Schnellimmunisierung mindestens gleich hoch. Sie ist signifikant niedriger bei denjenigen Patienten, die in irregulären Abständen geimpft wurden.

In klinischen Studien mit FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene wurde die Seropositivität als ein ELISA-Wert von > 126 VIEU/ml oder eine NT-Titer-Konzentration von ≥ 10 definiert. Die gesammelten Serokonversionsraten wurden durch ELISA und Neutralisationstests 21 Tage nach der zweiten und dritten Impfung gemäß dem konventionellen und dem Schnellimmunisierungsschema bestimmt und sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Die höchsten Serokonversionsraten, bestimmt mittels ELISA und Neutralisationstiter, wurden in beiden Altersgruppen nach der dritten Dosis erreicht. Deshalb ist die Vervollständigung des Grundimmunisierungsschemas notwendig, um bei möglichst allen Personen eine Schutzwirkung zu erhalten.

Die Schnellimmunisierung mit FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene ergab bereits 14 Tage nach der zweiten Impfung und 7 Tage nach der dritten Impfung hohe Serokonversionsraten von 89,3 % bzw. 91,7 %, ermittelt durch den NT.

Die Ergebnisse einer Folgestudie, die die Persistenz der FSME-Antikörper untersuchte, stützen die Notwendigkeit einer ersten Auffrischimpfung spätestens 3 Jahre nach der Grundimmunisierung. Bei Erwachsenen bis zum Alter von 50 Jahren blieben die Serokonversionsraten, bestimmt mittels NT, bis zu 5 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung hoch (94,3%). Bei Personen im Alter von 50–60 Jahren waren die Werte nur geringfügig niedriger (> 90,2%), was die Empfehlung zur Gabe von Auffrischimpfungen im Abstand von 5 Jahren ab der ersten Auffrischimpfung bei Personen unter 60 Jahren stützt.

Die FSME-Impfung erzeugt statistisch äquivalente Titer an neutralisierenden Antikörpern gegen europäische, sibirische und fernöstliche FSME-Virusstämme. In einer veröffentlichten klinischen Prüfung wurden beträchtliche neutralisierende Antikörper auch gegen das Virus des Hämorrhagischen Omsk-Fiebers durch Kreuzreaktion induziert, wenn auch mit niedrigeren Antikörpertitern.

Es wurde eine Studie zur Persistenz des Immungedächtnisses bei Personen ab einem Alter von 6 Jahren mit längeren Impfindervallen als empfohlen durchgeführt. Wie die Messung mittels ELISA zeigte, war bei Personen, die in der Vergangenheit mindestens 1 Dosis zur Grundimmunisierung erhalten hatten, eine einzige Nachholimpfung mit FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene dazu in der Lage, bei 99% der Erwachsenen im Alter von ≥ 16 bis < 60 Jahren und bei 96% der Erwachsenen im Alter von ≥ 60 Jahren eine anamnestiche Antikörperantwort auszulösen, unabhängig von der seit der letzten Impfung verstrichenen Zeit (≤ 20 Jahre). Daten zur Antikörperantwort mittels NT liegen nicht vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten auf der Basis von konventionellen Pharmakologie-Studien zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanalbumin
Natriumchlorid
Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke
Sucrose
hydratisiertes Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in Fertigspritzen (Typ I Glas) ohne aufgesetzte Injektionsnadel. Die Fertigspritzen werden mit Gummistopfen (Halogendbutyl) verschlossen. Packungsgrößen zu 1, 10, 20 und 100 Stück. Die Packung kann keine oder 1 Injektionsnadel enthalten. Die Injektionsnadeln sind steril und nur für den Einmalgebrauch gedacht. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Jede Fertigspritze ist in einem Blister verpackt. Die Öffnung in der Blisterdichtung ist beabsichtigt und sorgt für einen Ausgleich von Feuchtigkeit während der vor der Gabe des Impfstoffs empfohlenen Aufwärmung. Öffnen Sie den Blister, indem Sie den Deckel entfernen, und nehmen Sie die Spritze heraus. Drücken Sie die Spritze nicht durch den Blister.

Für subkutane Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff soll vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen. Vor der Applikation ist die Impfstoffsuspension durch Aufschütteln gut durchzumischen. Nach dem Aufschütteln sollte FSME-IMMUN 0,5 ml Erwachsene eine weißliche, durchsichtige, homogene Suspension sein. Der Impfstoff muss visuell auf Fremdpartikel und/ oder auf eine Veränderung des Aussehens überprüft werden. Sollte eine Veränderung des Aussehens stattgefunden haben, muss der Impfstoff verworfen werden.

Nach Entfernen des Spritzenverschlusses soll die Nadel sofort aufgesetzt werden. Vor der Verabreichung die Nadelschutzkappe entfernen. Sobald die Nadel aufgesetzt wurde, muss der Impfstoff unmittelbar verabreicht werden. Bei ausnahmsweise subkutaner Verabreichung sollte eine geeignete Nadel verwendet werden.

Unverbrauchtes Produkt oder Abfallmaterialien sollten gemäß den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

Die Verabreichung des Präparates ist einschließlich Chargennummer vom Arzt zu dokumentieren. Zu diesem Zweck befindet sich auf der Fertigspritze ein ablösbares Dokumentationsetikett.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: PEI.H.02967.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. STOFF- ODER INDIKATIONSGRUPPE

Frühsommer-Meningoenzephalitis-Impfstoff, adsorbiert an Aluminiumhydroxid, für Personen ab dem Alter von 16 Jahren zur aktiven Immunisierung gegen FSME.

13. SONSTIGE HINWEISE

Alle Impfungen sollten vom Impfarzt in den Impfausweis eingetragen werden. Nur ein komplett durchgeführtes Impfprogramm führt zu einem optimalen Impfschutz.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt



FSME-IMMUN 0,25 ml Junior

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior
Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze
Frühsommer-Meningoenzephalitis(FSME)-
Impfstoff (Ganzvirus, inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,25 ml) enthält:

Frühsommer-Meningoenzephalitis-
Virus^{1,2}, Stamm Neudörf 1,2 µg
¹ adsorbiert an hydratisiertes Aluminium-
hydroxid (0,17 mg Al³⁺)
² Wirtssystem für die Virusvermehrung:
Hühnerembryonal-Fibroblastenzellen
(CEF-Zellen)

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter
Wirkung
Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze.
Nach Aufschütteln erscheint der Inhalt der
Fertigspritze als weißliche, opaleszierende
Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior dient zur ak-
tiven (vorbeugenden) Immunisierung gegen
die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
bei Kindern und Jugendlichen im Alter von
1 bis 15 Jahren.

Hinsichtlich der Notwendigkeit des Zeit-
punktes und der Intervalle der Impfung mit
FSME-IMMUN 0,25 ml Junior wird auf die
offiziellen Impfpfehlungen verwiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Das Grundimmunisierungsschema ist für alle
Personen im Alter von 1 bis 15 Jahren gleich
und besteht aus 3 Dosen FSME-IMMUN
0,25 ml Junior.

Die erste und die zweite Dosis sollten im
Abstand von 1 bis 3 Monaten verabreicht
werden. Wird eine rasche Immunisierung
benötigt, kann die zweite Dosis zwei Wo-
chen nach der ersten verabreicht werden.
Nach den ersten beiden Dosen wird ein
ausreichender Impfschutz für die aktuelle
Zeckensaison erwartet (siehe Abschnitt 5.1).

Die dritte Dosis sollte innerhalb von 5 bis
12 Monaten nach der zweiten Impfung ge-
geben werden.

Nach der dritten Dosis hält der Impfschutz
erwartungsgemäß für mindestens 3 Jahre
an.

Da der Impfschutz möglichst schon zu Be-
ginn der saisonalen Zeckenaktivität im
Frühjahr bestehen soll, liegt der bevorzugte
Impftermin für die erste und zweite Teil-
impfung in den Wintermonaten. Die Impf-
serie sollte mit der dritten Impfung idealer-
weise noch in derselben Zeckensaison

Grund- immunisierung	Dosis	Normales Impfschema	Schnellimmunisierung
1. Dosis	0,25 ml	beliebiger Zeitpunkt	beliebiger Zeitpunkt
2. Dosis	0,25 ml	1 bis 3 Monate nach der 1. Impfung	14 Tage nach der 1. Impfung
3. Dosis	0,25 ml	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung

oder spätestens vor Beginn der folgenden
Zeckensaison abgeschlossen werden.

Siehe Tabelle oben

Auffrischimpfungen

Die erste Auffrischimpfung sollte 3 Jahre
nach der dritten Dosis erfolgen (siehe Ab-
schnitt 5.1).

Die weiteren Auffrischimpfungen sollten alle
5 Jahre nach der letzten Auffrischimpfung
verabreicht werden.

Auffrisch- impfung	Dosis	Zeitpunkt
1. Auffrisch- impfung	0,25 ml	3 Jahre nach der 3. Impfung
weitere Auffrisch- impfungen	0,25 ml	alle 5 Jahre

Bei einer Ausdehnung der Impfabstände
zwischen den einzelnen Dosen (Grundim-
munisierung und Auffrischimpfungen) kann
die Schutzwirkung bei den geimpften Perso-
nen unzureichend sein (siehe Abschnitt 5.1).
Im Falle eines unterbrochenen Impfsche-
mas, in dem jedoch mindestens zwei vor-
hergehende Impfungen in der Grundim-
munisierung erfolgt sind, reicht eine einzelne
Nachholimpfung aus, um das Impfschema
fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1).

Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine Da-
ten zu einer Nachholimpfung vor (siehe Ab-
schnitt 5.1).

Kinder mit geschwächter Immunabwehr (einschließlich Kinder mit immunsup- pressiver Therapie)

Es gibt keine spezifischen klinischen Daten,
die Basis einer Dosierungsempfehlung sein
könnten. Aber es kann die Bestimmung der
Antikörperkonzentration vier Wochen nach
der zweiten Teilimpfung in Betracht gezogen
werden. Falls ein schützender Antikörper-
spiegel nicht erreicht wurde, kann die Ver-
abreichung einer zusätzlichen Dosis in Er-
wägung gezogen werden. Das gilt auch für
alle weiteren Impfungen.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte als intramuskuläre Injek-
tion in den Oberarm (M. deltoideus) verab-
reicht werden.

Bei Kindern bis zu 18 Monaten bzw. je
nach Entwicklungs- und Ernährungsstand
erfolgt die Injektion in den Oberschenkel
(M. vastus lateralis).

Nur in Ausnahmefällen kann der Impfstoff
bei Personen mit Blutungsstörungen oder
Personen mit prophylaktischer Antikoagu-
lationstherapie subkutan verabreicht wer-
den (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine versehentliche, intravaskuläre Verab-
reichung ist zu vermeiden (siehe Ab-
schnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff,
einen der in Abschnitt 6.1 genannten sons-
tigen Bestandteile oder einen der Produk-
tionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin,
Gentamycin, Protaminsulfat). Es sollten
neben Neomycin und Gentamycin weitere
Kreuzallergien mit anderen Aminoglyko-
siden in Betracht gezogen werden.

Eine schwere Überempfindlichkeit gegen
Eiprotein und Hühnereweiß (anaphylaktische
Reaktion nach oraler Aufnahme von Eipro-
tein) kann bei sensibilisierten Personen
schwere allergische Reaktionen hervorrufen
(siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei moderaten oder schweren akuten Er-
krankungen (mit oder ohne Fieber) soll die
FSME-Impfung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müs-
sen für den Fall einer seltenen anaphylak-
tischen Reaktion nach der Impfung geeig-
nete medizinische Behandlungs- und Über-
wachungsmöglichkeiten bereit stehen.

Eine nicht-schwerwiegende Allergie gegen-
über Eiprotein stellt in der Regel keine
Gegenanzeige für die Impfung mit FSME-
IMMUN 0,25 ml Junior dar. Trotzdem sollen
diese Personen nur unter klinischer Über-
wachung und der Möglichkeit einer sofortigen
Notfalltherapie von Überempfindlich-
keitsreaktionen geimpft werden.

1 Dosis enthält weniger als 1 mmol Kalium
und Natrium, d.h. der Impfstoff ist nahezu
„kalium- und natriumfrei“.

Eine intravasale Anwendung ist unbedingt
zu vermeiden, weil in diesem Falle schwere
Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließ-
lich Schock, auftreten können.

Die empfohlene Applikationsart ist intramus-
kulär. Bei Personen mit Blutungsstörungen
oder prophylaktischer Antikoagulationsthe-
rapie ist diese Applikationsart jedoch mög-
licherweise nicht geeignet. Limitierte Daten
von gesunden Erwachsenen weisen auf
eine vergleichbare Immunantwort bei sub-
kutan wie bei intramuskulär verabreichten
Booster-Impfungen hin. Bei einer subkuta-
nen Verabreichung könnte sich jedoch das
Risiko für Nebenwirkungen an der Einstich-
stelle erhöhen. Für Kinder/ Jugendliche lie-
gen keine Daten vor. Darüber hinaus liegen
keine Daten zur Grundimmunisierung bei
subkutaner Verabreichung vor.

Bei Kindern kann es nach der ersten Impfung zu Fieberreaktionen kommen, besonders bei sehr kleinen Kindern (siehe Abschnitt 4.8). Normalerweise klingt das Fieber innerhalb von 24 Stunden wieder ab. Die nach der zweiten Impfung berichteten Fiebertaten sind im Allgemeinen niedriger als die Fiebertaten nach der ersten Impfung. Bei Kindern mit Fieberkrämpfen in der Anamnese oder hohem Fieber nach Impfungen sollte eine fiebersenkende Prophylaxe oder Behandlung in Betracht gezogen werden.

Bei Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, wird möglicherweise keine schützende Immunantwort erreicht. Werden serologische Tests zur Bestimmung der Notwendigkeit von Auffrischimpfungen für erforderlich erachtet, wird empfohlen diese Tests in einem erfahrenen qualifizierten Labor vornehmen zu lassen. Wegen der Kreuzreaktionen mit präexistierenden Antikörpern, die aus natürlicher Exposition stammen können, oder die durch frühere Impfungen gegen andere Flaviviren (wie z. B. Japanisches Enzephalitis-, Gelbfieber-, Dengue-Virus) bedingt sein können, kann es zu falsch-positiven Resultaten kommen.

Bei bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung des Impflings muss das Risiko einer FSME-Infektion gegen die Möglichkeit einer ungünstigen Beeinflussung des Verlaufs der Autoimmunerkrankung durch FSME-IMMUN 0,25 ml abgewogen werden.

Die Impfindikation ist bei Kindern mit bestehenden zerebralen Erkrankungen wie aktiven demyelinisierenden Erkrankungen oder schwer einstellbarer Epilepsie besonders sorgfältig zu stellen. Es liegen keine Daten zur Prophylaxe mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior nach einem Zeckenstich vor.

Wie bei allen Impfstoffen kann FSME-IMMUN 0,25 ml Junior möglicherweise nicht alle Impfungen vollständig gegen eine FSME-Infektion schützen. Für nähere Angaben zur Impfung von Personen mit einem geschwächtem Immunsystem und zu Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, siehe Abschnitt 4.2.

Durch Zeckenstiche können auch andere Infektionserreger als FSME-Viren übertragen werden, einschließlich bestimmter Pathogene, die mitunter ein klinisches Bild hervorrufen können, das einer Frühsommer-Meningoenzephalitis ähnelt. FSME-Impfstoffe schützen nicht gegen Borrelieninfektionen. Daher sollte jeder Impfling beim Auftreten klinischer Zeichen und Symptome einer möglichen FSME-Infektion sorgfältig auf die Möglichkeit anderer Ursachen hin untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Verabreichung von FSME-IMMUN 0,25 ml Junior mit anderen Impfstoffen sollte nur gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe anderer injizierbarer Impfstoffe sind verschiedene

Applikationsorte, vorzugsweise unterschiedliche Gliedmaßen, zu wählen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Schwangeren mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob FSME-IMMUN 0,25 ml Junior in die Muttermilch übertritt.

Deshalb darf FSME-IMMUN 0,25 ml Junior Schwangeren und Stillenden nur nach sorgfältiger Nutzen/ Risiko-Abwägung verabreicht werden, wenn eine dringende Notwendigkeit für einen Schutz gegen eine FSME-Infektion besteht.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass FSME-IMMUN 0,25 ml Junior die Motorik von Kindern (z. B. beim Spielen auf der Straße oder beim Radfahren) oder die Verkehrstüchtigkeit des Impflings und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Trotzdem sollte daran gedacht werden, dass Sehstörungen oder Schwindel auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die errechneten Häufigkeiten basieren auf einer Datenanalyse von insgesamt 8 klinischen Prüfungen. Es wurden die Nebenwirkungen nach der 1. Impfung (3.088 Personen) mit FSME-IMMUN 0,25 ml (1,2 µg) Junior bei Kindern im Alter von 1–15 Jahren ausgewertet.

Die Anzahl systemischer Nebenwirkungen nach der 2. und 3. Impfung war niedriger als nach der 1. Impfung. Nach der ersten, zweiten und dritten Impfung wurden Reaktionen an der Injektionsstelle vergleichbar häufig festgestellt.

Die anderen Nebenwirkungen, die im folgenden Abschnitt aufgeführt werden, sind gemäß den empfohlenen Häufigkeiten angegeben:

Siehe obenstehende Tabelle auf Seite 3

Die Temperatur wurde bei Kindern unter 3 Jahren rektal gemessen und bei Kindern ab 3 Jahren oral. Die Analyse schließt jegliches Fieber mit ein, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung stehen könnte, unabhängig vom Kausalzusammenhang.

Das Auftreten von Fieber ist altersabhängig und nimmt mit der Anzahl der Impfungen ab.

In einer Sicherheitsstudie und in Dosisfindungsstudien wurden folgende Fiebertaten nach der ersten Impfung beobachtet: bei den 1- bis 2-Jährigen (n = 262): leichtes Fieber (38–39 °C) bei 27,9%; mäßiges Fieber (39,1–40,0 °C) bei 3,4%; kein schweres Fieber (> 40 °C).

Im Alter von 3 bis 15 Jahren (n = 2.519): leichtes Fieber bei 6,8%; mäßiges Fieber bei 0,6%; kein schweres Fieber (> 40 °C).

Die Fiebertaten, die nach der zweiten und dritten Impfung berichtet wurden, sind generell niedriger als nach der ersten Impfung: 15,6% (41/263) bei den 1- bis 2-Jährigen und 1,9% (49/2.522) bei den 3- bis 15-Jährigen.

Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Über die folgenden, weiteren Nebenwirkungen wurde nach Markteinführung berichtet.

Siehe untenstehende Tabelle auf Seite 3

In einer kleinen Vergleichsstudie zur Immunantwort nach intramuskulärer und subkutaner Verabreichung von FSME-IMMUN bei gesunden Erwachsenen führte die subkutane Verabreichung zu mehr Nebenwirkungen am Verabreichungsort, insbesondere bei Frauen. Daten bei Kindern liegen nicht vor.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über Kinder vor, die den Erwachsenen-Impfstoff erhielten. Es ist denkbar, dass in solchen Fällen das Risiko der Nebenwirkungsreaktionen erhöht ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzephalitis-Impfstoffe, ATC Code: J07BA01

Die pharmakodynamische Wirkung des Produkts besteht darin, ausreichend hohe FSME-Antikörpertiter aufzubauen, die einen Schutz gegen das FSME-Virus gewährleisten.

Die Schutzrate des früheren und heutigen FSME-Impfstoffs wurde anhand einer Dauerüberwachung ermittelt, in die seit 1984 die gesamte österreichische Bevölkerung einbezogen wurde. In dieser Überwachung wurde für die Jahre 1994 bis 2003 bei Kindern nach vollständiger Grundimmunisierung (3 Dosen) eine Schutzrate von 98% errechnet.

Auf der Basis einer Dauerüberwachung der gesamten österreichischen Bevölkerung aus den Jahren 2000 bis 2006 wurde eine Schutzrate von 99% errechnet, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen aller korrekt geimpften Personen ergab. Die Schutzrate ist nach den ersten zwei Impfungen, d. h. vor der Vervollständigung des Grundimmunisierungsschemas durch die dritte, reguläre Impfung sowohl bei den normalen Impfständen als auch bei der Schnellimmunisierung mindestens gleich hoch.



FSME-IMMUN 0,25 ml Junior

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen

Systemorganklassen	Häufigkeit			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe ¹ , Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystem		Kopfschmerz		Wahrnehmungsstörungen, Benommenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen	Diarrhoe, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ² , z. B. Schmerzen an der Injektionsstelle	Pyrexie ³ , Müdigkeit, Krankheitsgefühl ⁴ Reaktionen an der Injektionsstelle wie: Schwellung, Verhärtung, Rötung	Schüttelfrost	Juckreiz an der Injektionsstelle

¹ Die Häufigkeit basiert auf Daten von Kindern im Alter von 1–5 Jahren.

² Ein Patient kann mehrere Reaktionen zeigen.

³ Fieber trat bei den jüngeren Kindern häufiger auf als bei den älteren Kindern (sehr häufig bzw. häufig). Die Fiebertaten nach der zweiten und dritten Impfung sind generell niedriger als nach der ersten Impfung.

⁴ Die Häufigkeit basiert auf Daten von Kindern im Alter von 6–15 Jahren.

Sie ist signifikant niedriger bei denjenigen Patienten, die in irregulären Abständen geimpft wurden.

In klinischen Studien mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior wurde als Serokonversion ein ELISA-Wert von > 126 VIEU/ml oder ein Neutralisationstiter von ≥ 10 definiert. Die gesammelten Serokonversionsraten wurden durch ELISA und den Neutralisationstest 21 Tage nach der zweiten und dritten Impfung bestimmt und sind in den Tabellen 1 und 2 auf Seite 4 dargestellt.

Die höchsten Serokonversionsraten, bestimmt mittels ELISA und Neutralisationstiter, wurden nach der dritten Dosis erreicht. Deshalb ist die Vollendung des kompletten Grundimmunisierungsschemas notwendig, um bei möglichst allen Kindern eine Schutzwirkung zu erhalten.

5 Monate nach der zweiten Impfung wiesen mehr als 97 % der Kinder im Alter von 1–5 Jahren und mehr als 93 % der Kinder im Alter von 6–15 Jahren seropositive FSME-Antikörper-Konzentrationen sowohl im ELISA als auch im NT auf.

Die Ergebnisse einer Folgestudie, die die Persistenz der FSME-Antikörper untersuchte, unterstützen die Notwendigkeit einer ersten Auffrischimpfung spätestens drei Jahre nach der Grundimmunisierung. Eine Analyse der Persistenz der Seropositivität bis zu 58 Monate nach der ersten Auffrischimpfung zeigte für alle Altersgruppen eine hohe Serokonversionsrate im Neutralisationstest: 96,6 % bei Kindern zwischen 1–2 Jahren; 100 % bei den Kindern von 3–6 Jahren und 98,1 % bei den 7–15-Jäh-

rigen. Das Ergebnis unterstützt einen 5-Jahreszeitraum für die Auffrischimpfungen nach der ersten Booster-Impfung.

Die FSME-Impfung erzeugt statistisch äquivalente Titer an neutralisierenden Antikörpern gegen europäische, sibirische und

fernöstliche FSME-Virusstämme. In einer veröffentlichten klinischen Prüfung wurden beträchtliche neutralisierende Antikörper auch gegen das Virus des hämorrhagischen Omsk-Fiebers durch Kreuzreaktion induziert, wenn auch mit niedrigeren Antikörper-Titern.

Systemorganklassen	Häufigkeit*
	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalitis, Krämpfe (einschließlich Fieberkrämpfe), Meningismus, Polyneuropathie, Bewegungsstörungen (Halbseitenlähmungen, halbseitige Gesichtslähmungen, vollständige Lähmungen, Neuritis), Guillain-Barré-Syndrom
Augenerkrankungen	Sehverschlechterungen, Photophobie, Augenschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (erythematös, makulär-papulär, vesikulär), Erythem, Juckreiz, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen	Nackenschmerzen, muskuloskelettale Steifigkeit (einschließlich Nackensteifigkeit), Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangstörung, grippe-ähnliche Symptome, Asthenie, Ödeme

* Der obere Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls der Häufigkeit eines Ereignisses ist mit 3/n berechnet. Dabei repräsentiert „n“ die Anzahl der Personen, die in allen klinischen Prüfungen mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior behandelt wurden. Daher stellt die errechnete Häufigkeit „selten“ die theoretische, maximale Häufigkeit dieser Ereignisse dar.

Tabelle 1
Konventionelles Impfschema, gesammelte Serokonversionsraten¹,
bestimmt mittels ELISA und NT
Kinder im Alter von 1–5 Jahren

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate ¹ , % (n/N)	99,4 (501/504)	100,0 (493/493)	98,5 (196/199)	99,5 (193/194)

Tabelle 2
Konventionelles Impfschema, gesammelte Serokonversionsraten¹,
bestimmt mittels ELISA und NT
Kinder im Alter von 6–15 Jahren

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate ¹ , % (n/N)	97,1 (496/511)	99,8 (505/506)	95,5 (274/287)	99,7 (289/290)

¹ bewertet 21 Tage nach jeder Dosis

² Cut-Off der Serokonversion: ELISA-Wert > 126 VIE/ml; NT > 1:10

Eine Studie zur Persistenz des Immungedächtnisses bei Personen ab einem Alter von 6 Jahren mit längeren Impfintervallen als empfohlen (≤ 12 Jahre) zeigte mittels ELISA, dass eine einzelne Nachholimpfung mit FSME-IMMUN dazu in der Lage war, bei 99% der Kinder eine anamnestiche Antikörperantwort auszulösen. Daten zur Antikörperantwort mittels NT liegen nicht vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten auf der Basis von konventionellen Pharmakologie-Studien zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanalbumin
Natriumchlorid
Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke
Sucrose
hydratisiertes Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,25 ml Suspension in Fertigspritzen (Typ I Glas) ohne aufgesetzte Injektionsnadel. Die

Fertigspritzen werden mit Gummistopfen (Halogenbutyl) verschlossen. Packungsgrößen zu 1, 10, 20 und 100 Stück. Die Packung kann keine oder 1 Injektionsnadel enthalten. Die Injektionsnadeln sind steril und nur für den Einmalgebrauch gedacht. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Jede Fertigspritze ist in einem Blister verpackt. Die Öffnung in der Blisterdichtung ist beabsichtigt und sorgt für einen Ausgleich von Feuchtigkeit während der vor der Gabe des Impfstoffs empfohlenen Aufwärmung. Öffnen sie den Blister, indem Sie den Deckel entfernen, und nehmen Sie die Spritze heraus. Drücken Sie die Spritze nicht durch den Blister.

Für subkutane Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff soll vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen. Vor der Applikation ist die Impfstoffsuspension durch Aufschütteln gut durchzumischen. Nach dem Aufschütteln sollte FSME 0,25 ml Junior eine weißliche, durchsichtige, homogene Suspension sein. Der Impfstoff muss visuell auf Fremdpartikel und/ oder auf eine Veränderung des Aussehens überprüft werden. Sollte eine Veränderung des Aussehens stattgefunden haben, muss der Impfstoff verworfen werden.

Nach Entfernen des Spritzenverschlusses soll die Nadel sofort aufgesetzt werden. Vor der Verabreichung die Nadelschutzkappe entfernen. Sobald die Nadel aufgesetzt wurde, muss der Impfstoff unmittelbar verabreicht werden. Bei ausnahmsweise subkutaner Verabreichung sollte eine geeignete Nadel verwendet werden.

Unverbrauchtes Produkt oder Abfallmaterialien sollten gemäß den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

Die Verabreichung des Präparates ist einschließlich Chargennummer vom Arzt zu dokumentieren. Zu diesem Zweck befindet sich auf der Fertigspritze ein ablösbares Dokumentationsetikett.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: PEI.H.02967.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03.06.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NeisVac-C

0,5 ml

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze ohne Kanüle
Adsorbierter Meningokokken-Gruppe-C-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

<i>Neisseria meningitidis</i> Gruppe C (Stamm C11) Polysaccharid (de-O-acetyliert)	10 µg
gebunden an Tetanustoxoid	10–20 µg
adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid	0,5 mg Al ³⁺

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze ohne Kanüle.

Leicht trübe, weiße bis weißliche Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NeisVac-C ist angezeigt zur aktiven Immunisierung von Kindern ab dem vollendeten 2. Lebensmonat und von Jugendlichen und Erwachsenen zur Prävention invasiver Erkrankungen, die durch *Neisseria meningitidis* der Gruppe C verursacht werden.

Hinsichtlich der Anwendung von NeisVac-C wird auf die aktuellen deutschen Impfempfehlungen hingewiesen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Es liegen keine Daten über den Einsatz unterschiedlicher Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe zur Grundimmunisierung oder zur Auffrischungsimpfung vor. Wann immer möglich, sollte daher der gleiche Impfstoff verwendet werden.

Dosierung

Grundimmunisierung:

Säuglinge im Alter zwischen 2 und 4 Monaten:

Es sollten zwei Dosen zu je 0,5 ml im Abstand von mindestens 2 Monaten verabreicht werden.

Säuglinge ab dem Alter von 4 Monaten, ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene:

Eine Dosis zu 0,5 ml.

Auffrischungsimpfung

Nach der Vervollständigung der Grundimmunisierung bei Kindern im Alter zwischen 2 und 12 Monaten sollte eine Auffrischungsimpfung im Alter von etwa 12–13 Monaten gegeben werden, aber nicht früher als 6 Monate nach der letzten NeisVac-C-Impfung.

Die Notwendigkeit von Auffrischungsimpfungen bei Personen, die die Grundimmunisierung im Alter von 12 Monaten oder älter erhalten haben, ist noch nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

NeisVac-C muss intramuskulär injiziert werden, bei Säuglingen bevorzugt in den Oberschenkel (M. vastus lateralis), bei größeren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den Oberarm (M. deltoideus).

Bei Kindern zwischen 12 und 24 Monaten kann der Impfstoff sowohl in den Oberarm als auch in den Oberschenkel gegeben werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels

Der Impfstoff darf nicht subkutan oder intravenös verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine Daten zur subkutanen Verabreichung von NeisVac-C.

NeisVac-C darf nicht zusammen mit anderen Impfstoffen in einer Spritze verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Impfstoffe sind getrennte Injektionsstellen zu wählen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder die sonstigen Bestandteile, die im Abschnitt 6.1 aufgeführt sind, einschließlich Tetanustoxoid.

Bei akuten schweren fieberhaften Erkrankungen muss, wie bei jeder anderen Impfung, die Gabe von NeisVac-C verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für den Fall einer selten auftretenden anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs müssen geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Auf Grund dieses Risikos muss der Patient nach der Impfung für angemessene Zeit unter ärztlicher Beobachtung bleiben.

NeisVac-C DARF AUF KEINEN FALL INTRAVENÖS ODER SUBKUTAN VERABREICHT WERDEN.

Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombozytopenie) oder unter antikoagulatorischer Begleitmedikation sollten wegen des Blutungsrisikos oder der Möglichkeit von Hämatomen an der Injektionsstelle Nutzen und Risiko der Impfung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Das theoretische Risiko einer Apnoe und die Notwendigkeit einer respiratorischen Überwachung über 48–72 Stunden sollte bei der Verabreichung der Erstimmunisierung bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der 28. Woche) in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn eine Vorgeschichte über eine respiratorische Unreife vorliegt.

Da die Impfung für diese Gruppe einen großen Nutzen darstellt, sollte diese Impfung nicht vorenthalten oder verzögert werden.

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Es ist also „praktisch natriumfrei“.

Bisher stehen keine Daten zur Verfügung, ob der Impfstoff zur Kontrolle einer Epidemie geeignet ist.

Die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Impfung mit NeisVac-C hängt von der Inzidenz der Infektionen mit *N. meningitidis* der Gruppe C in der Bevölkerung vor Einführung eines großflächigen Impfprogramms ab.

Bei Personen mit akuten klinischen Symptomen (mit oder ohne Fieber) sollte die Impfung verschoben werden, da hier verstärkt Nebenwirkungsreaktionen auf den Impfstoff auftreten können oder der Eindruck von vermehrten Nebenwirkungsreaktionen aufkommen könnte.

Bei Personen mit geschwächter Immunabwehr (z. B. auf Grund eines genetischen Defekts oder einer immunsuppressiven Therapie) kann die Bildung schützender Antikörper eingeschränkt sein oder ausbleiben. Daher kann nicht bei allen geimpften Personen ein entsprechender Impfschutz erlangt (erreicht) werden.

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C5- oder C3-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppe C verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit NeisVac-C entwickeln.

Es ist anzunehmen, dass Patienten mit Störungen des Komplementsystems und Patienten mit funktioneller oder anatomischer Asplenie eine Immunantwort auf Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe entwickeln. Das Ausmaß dieser Schutzwirkung ist allerdings unbekannt.

Obwohl nach der Impfung über Meningismussymptome wie Nackenschmerzen/-steifigkeit oder Photophobie berichtet wurde, gibt es keinen Hinweis, dass Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe eine Meningokokken-C-Meningitis verursachen. Die Möglichkeit einer gleichzeitig bestehenden/ auftretenden Meningitis sollte daher in Betracht gezogen werden.

Dieser Impfstoff ersetzt nicht die routinemäßige Tetanus-Impfung.

NeisVac-C bewirkt lediglich einen Schutz gegen *Neisseria meningitidis* der Gruppe C und schützt möglicherweise nicht vollständig vor Erkrankungen durch Meningokokken der Gruppe C. NeisVac-C dient nicht als Schutz vor anderen Gruppen von *Neisseria meningitidis* oder anderen Organismen, welche Meningitis oder Septikämie verursachen. Bei Auftreten von Petechien bzw. Purpura nach einer Impfung (siehe Abschnitt 4.8) muss deren Ursache gründlich geklärt werden. Dabei müssen sowohl infektiöse als auch nicht infektiöse Ursachen in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine Daten über die Anwendung von NeisVac-C bei Erwachsenen über 65 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

NeisVac-C darf nicht zusammen mit anderen Impfstoffen in einer Spritze verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Impfstoffe sind getrennte Injektionsstellen zu wählen.

Bei gleichzeitiger Gabe von NeisVac-C und den folgenden Impfstoffen (an separaten Injektionsstellen) im Rahmen klinischer Studien war die Immunantwort auf keines der Antigene verringert:

- Diphtherie- und Tetanus-Toxide
- Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff (wP)
- azellulärer Pertussis-Impfstoff (aP)
- Haemophilus influenzae-Konjugatimpfstoff (Hib)
- inaktivierter Polio-Impfstoff (IPV)
- Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff (MMR)
- konjugierte Pneumokokken-Impfstoffe (7fach, 10fach und 13fach valent)

Gelegentlich wurden geringfügige Schwankungen im geometrischen Mittelwert der Antikörperspiegel von gleichzeitig, gegenüber separat, verabreichten Impfungen beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Eine gleichzeitige Verabreichung von NeisVac-C (zwei Dosen gemäß dem Impfschema für Säuglinge) und drei Dosen eines hexavalenten Impfstoffs DTaP-IPV-HBV-Hib bei der Grundimmunisierung von Säuglingen zeigte keine klinisch relevante Interferenz mit der Immunantwort gegen eines der Antigene in diesem hexavalenten Impfstoff.

Im Rahmen mehrerer Studien zu verschiedenen Impfstoffen ergab die gleichzeitige Verabreichung von Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffen mit Kombinationspräparaten, die azelluläre Pertussis-Komponenten enthielten (mit oder ohne inaktivierte Polioviren, Hepatitis B-Oberflächenantigen oder Hib-Konjugate) niedrigere SBA-GMT als die separate Verabreichung oder die gleichzeitige Verabreichung mit Ganzkeim-Pertussis-Impfstoffen. Die Anzahl an Probanden, die SBA-Titer von mindestens 1:8 oder 1:128 erreichten, war unbeeinflusst. Die möglichen Auswirkungen dieser Beobachtung auf die Schutzdauer sind derzeit nicht bekannt.

Bei Immunisierung mit NeisVac-C einen Monat nach Gabe eines tetanushaltigen Impfstoffs wurde eine Serokonversionsrate von 95,7% festgestellt. Bei zeitgleicher Applikation der Impfstoffe wurde hingegen eine Serokonversionsrate von 100% erreicht.

Die gleichzeitige Verabreichung eines oralen Rotavirus-Lebendimpfstoffs (Rotatec-Impfstoff) mit NeisVac-C im Alter von 3 und 5 Monaten (normalerweise zusammen mit der DTaP-IPV-Hib-Impfung), gefolgt von einer dritten Dosis des Rotavirus-Impfstoffs ungefähr im Alter von 6 Monaten, hat gezeigt, dass die Immunantwort auf beide Impfstoffe nicht beeinflusst wurde. Die gleichzeitige Verabreichung resultierte in einem zufriedenstellenden Sicherheitsprofil.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung dieses Impfstoffs bei Schwangeren vor. Tierversuche sind in Hinblick auf die Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/ fetale Entwicklung, die Geburt und die postnatale Entwicklung nicht aussagekräftig. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Trotzdem dürfen Schwangere, in Anbetracht der Schwere einer Meningokokken-C-Erkrankung, bei klar definiertem Expositionsrisiko nicht von einer Impfung ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Es gibt keine hinreichenden Daten über den Einsatz dieses Impfstoffs bei stillenden Frauen. In der Stillzeit ist vor Verabreichung des Impfstoffs eine sorgfältige Risiko/ Nutzen-Abwägung erforderlich.

Fertilität

Die Auswirkungen von NeisVac-C auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass der Impfstoff die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungsreaktionen aus klinischen Studien

Die folgenden, unten aufgeführten, Nebenwirkungsreaktionen stammen aus klinischen Studien, die mit NeisVac-C an Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 bis < 18 Monaten (n = 1.266), an Kindern im Alter von 3,5 bis < 18 Jahren (n = 1.911) und an Erwachsenen (n = 130) durchgeführt wurden.

Die NW-Häufigkeiten in klinischen Studien basieren auf der folgenden Skala:

Sehr häufig (> 1/10); häufig (> 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (> 1/1000 bis < 1/100); selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)

In einer Studie (n = 945) wurde die Grundimmunisierung mit zwei verschiedenen Einzeldosen (Impfung im Alter von 4 oder 6 Monaten) mit einer Grundimmunisierung mittels 2 Dosen (Impfung im Alter von 2 und 4 Monaten) verglichen. Die aufgetretenen lokalen und systemischen Reaktionen waren in den 3 Studiengruppen vergleichbar und meist milde. Es wurden zwei UAWs berichtet, die nicht in der o.a. UAW-Tabelle dargestellt sind: Verhärtung an der Injektionsstelle und Dermatitis, und zwar mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 53% bzw. 0,2%.

Erfahrungen nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungsreaktionen, die in der Tabelle auf Seite 4 oben beschrieben sind, wurden nach der Markteinführung berichtet. Die Häufigkeiten sind unbekannt, da sie aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden können.

Klassen-Reaktionen

Es wurde über Rückfälle von Nephrotischem Syndrom bei Kindern im Zusammenhang mit konjugierten Meningokokken-Impfungen der Gruppe C berichtet.

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

Häufigkeit	System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen aus Klinischen Prüfungen		
		Säuglinge/ Kleinkinder im Alter von 2 bis < 18 Monaten	Kinder im Alter von 3,5 bis < 18 Jahren	Erwachsene
Sehr häufig	Metabolische Erkrankungen und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	–	–
	Erkrankungen des Nervensystems	Schreien Teilnahmslosigkeit/ Schläfrigkeit	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	–	–
	Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gereiztheit, Müdigkeit*, Fieber Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Berührungsempfindlichkeit/ Schmerzen, Schwellung und Erythem	Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Berührungsempfindlichkeit/ Schmerzen, Schwellung und Erythem	Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Berührungsempfindlichkeit/ Schmerzen, Schwellung und Erythem

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Häufigkeit	System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen aus Klinischen Prüfungen			
		<i>Säuglinge/ Kleinkinder im Alter von 2 bis < 18 Monaten</i>	<i>Kinder im Alter von 3,5 bis < 18 Jahren</i>	<i>Erwachsene</i>	
Häufig	Infektionen und Verseuchungen	Pharyngitis/ Rhinitis	Pharyngitis/ Rhinitis	–	
	Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe/ Ruhelosigkeit Schlafstörungen (schlechter Schlaf)	–	–	
	Erkrankungen des Nervensystems	–	Benommenheit Teilnahmslosigkeit/ Schläfrigkeit	–	
	Erkrankungen des Atemtrakts, des Thorax und des Mediastinums	Husten	Husten	–	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall	Erbrechen	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Hyperhidrosis	Juckreiz, Ecchymosen, Dermatitis	–	
	Erkrankungen der Muskeln, des Skelettsystems und des Bindegewebes	–	Schmerzen in den Extremitäten	Myalgie	
	Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	–	Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit	allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber	
Gelegentlich	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	Lymphadenopathie	Lymphadenopathie	
	Erkrankungen des Immunsystems	–	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Bronchospasmus)	–	
	Metabolische Erkrankungen und Ernährungsstörungen	–	verminderter Appetit	–	
	Psychiatrische Erkrankungen	–	Unruhe/ Ruhelosigkeit	–	
	Erkrankungen des Nervensystems	–	Sensorische Abnormalitäten (z. B. Parästhesie, Brennen, Hypästhesie), Synkopen, Schreien, Krämpfe	–	
	Augenerkrankungen	–	Lidödeme	–	
	Gefäßerkrankungen	Flush	Flush	–	
	Erkrankungen des Atemtrakts, des Thorax und des Mediastinums	–	Verstopfung der Nase	–	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen	–	–	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem	Hyperhidrosis, Ausschlag	–	
	Erkrankungen der Muskeln, des Skelettsystems und des Bindegewebes	Schmerzen in den Extremitäten	Steifigkeit von Muskeln und Gelenken (einschließlich Nackensteifigkeit, Gelenkversteifungen) Nackenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen	–	
	Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	periphere Ödeme, allgemeines Krankheitsgefühl, Schüttelfrost	Gereiztheit, Asthenie, periphere Ödeme, Schüttelfrost	grippeähnliche Erkrankung	
	Selten	Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Bronchospasmus)	–	–
		Augenerkrankungen	Lidödeme	–	–
Gefäßerkrankungen		Kreislaufkollaps	Kreislaufkollaps	–	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ecchymosen	–	–	
Erkrankungen der Muskeln, des Skelettsystems und des Bindegewebes		Steifigkeit von Muskeln und Gelenken (einschließlich Nackensteifigkeit, Gelenkversteifungen)	–	–	
Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schüttelfrost	grippeähnliche Erkrankung	–	

* Für Säuglinge und Kleinkinder siehe die System-Organ-Klasse-Erkrankungen des Nervensystems.

System-Organ-Klasse (SOC)	Art der Reaktion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Idiopathische Thrombozytopenische Purpura, Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie, Angioödem (einschließlich Gesichtssödem), Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Bronchospasmus)
Metabolische Erkrankungen und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen (einschließlich schlechter Schlaf)
Erkrankungen des Nervensystems	Fieberkrämpfe, Krämpfe, Meningismus, hypotonisch-hypo-responsive Episoden, Synkopen, Benommenheit, sensorische Abnormalitäten (einschließlich Parästhesien, Brennen, Hypästhesie), Hypersomnie
Erkrankungen des Atemtrakts, des Thorax und des Mediastinums	Apnoe, Dyspnoe, keuchende Atmung, Verstopfung der Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Petechien, Purpura, Urtikaria, Ausschlag*, Erythem
Erkrankungen der Muskeln, des Skelettsystems und des Bindegewebes	Steife der Muskeln und Gelenke (einschließlich Nackensteifigkeit, Gelenkversteifungen), Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme, Asthenie, Müdigkeit, Schüttelfrost

* einschließlich makulo-vesikulärer Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, makulo-papillärer Ausschlag, papillärer Ausschlag, makulärer Ausschlag, Hitzeausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, juckender Ausschlag

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Da der Impfstoff durch einen Arzt in Form einer Einzeldosis verabreicht wird, ist eine Überdosierung sehr unwahrscheinlich.

Mehrfachdosen: In einer klinischen Studie an Säuglingen erhielten 40 Patienten drei Dosen von NeisVac-C im Alter von 2, 3 und 4 Monaten sowie eine vierte Dosis im Alter von 12–14 Monaten. Alle vier Impfdosen wurden gut vertragen und es traten im Zusammenhang mit dem Impfstoff keinerlei schwere Nebenwirkungen auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Meningokokken-Impfstoff
ATC-Code: J07AH

Es wurden keine Studien zur klinischen Wirksamkeit durchgeführt.

Beim unten zitierten Test für bakterizide Serumantikörper (SBA) wurde der C11-Stamm verwendet, und Kaninchenserum diente als Ausgangsprodukt für das Komplement und den C11-Stamm.

Immunogenität bei Säuglingen

In einer klinischen Studie (n = 786) wurde die Immunantwort auf eine Einzeldosis von NeisVac-C, die im Alter von 4 oder 6 Monaten verabreicht wurde, mit 2 Dosen vergli-

chen, die im Alter von 2 und 4 Monaten gegeben wurden. Alle Kinder erhielten im Alter von 12–13 Monaten eine Auffrischungsimpfung.

Immunogenität bei Kleinkindern

In einer Studie, in der die Immunantwort auf eine Einzeldosis NeisVac-C untersucht wurde, zeigten 100 % der Kleinkinder einen rSBA-Titer von mindestens 1:8.

Immunogenität bei Kindern im Alter zwischen 3,5 und 6 Jahren

In einer Studie, in der die Immunantwort auf eine Einzeldosis NeisVac-C bei Kleinkindern untersucht wurde, zeigten 98,6 % der Kinder einen rSBA-Titer von mindestens 1:8.

Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 13–17 Jahren und bei Erwachsenen

In einer Studie, in der die Immunantwort auf eine Einzeldosis NeisVac-C untersucht wurde, zeigten 100 % der Jugendlichen einen rSBA-Titer von mindestens 1:8.

Bei einer klinischen Studie mit Erwachsenen im Alter von 18 bis 64 Jahren zeigten 95,6 % der vorher ungeimpften Personen und 97,1 % der mit einem vollständigen Men-C-Polysaccharid-Impfstoff vorgeimpften Personen einen rSBA-Titer von mindestens 1:8 nach einer Einzeldosis von NeisVac-C.

Anwendungsbeobachtung nach einer Impfkampagne in Großbritannien

Schätzungen zur Impfstoff-Wirksamkeit, die auf dem Routine-Impfplan in Großbritannien beruhen (unter Verwendung verschiedener Mengen von drei Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffen) und den Zeitraum von der Markteinführung Ende 1999 bis zum März 2004 abdecken, belegten die Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung (drei Dosen, verabreicht im 2., 3. und 4. Lebensmonat). Innerhalb eines Jahres nach vollendeter Grundimmunisierung erreichte die Wirksamkeit bei der Säuglingsgruppe etwa 93 % (95 %-Vertrauensintervall 67–99 %). Allerdings gab es mehr als ein Jahr nach Beendigung der Grundimmunisierung deutliche Hinweise auf eine Abnahme des Impfschutzes.

Bis 2007 lagen die Abschätzungen der Wirksamkeit in den Altersgruppen von 1–18 Jahren, die während der ersten Immunisierungskampagne in Großbritannien eine Einzeldosis eines Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffs erhalten hatten, zwischen 83 und 100 %. Die Daten zeigten während des Beobachtungszeitraums von ungefähr einem Jahr nach der Impfung keinen signifikanten Wirksamkeitsabfall innerhalb dieser Altersgruppe.

Anwendungsbeobachtung nach einer Impfkampagne in den Niederlanden

Im September 2002 starteten die Niederlande Routine-Meningokokken-C-Impfungen für Kleinkinder im Alter von 14 Monaten. Zusätzlich wurden zwischen Juni und November 2002 Impfkampagnen für 1–18-jährige durchgeführt. Die Impfkampagne in den Niederlanden erreichte nahezu 3 Millionen Patienten (94 % Deckungsgrad). Die Durchseuchungsrate in den Niederlanden, wo ausschließlich NeisVac-C als Impfstoff benutzt wurde, sank, bezogen auf die Neuerkrankungsrate mit Meningokokken-C-Erkrankungen, stark ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Impfstoffe sind keine pharmakokinetischen Studien erforderlich.

Impfschema	Anteil an Personen mit seroprotektiven Antikörpertitern		
	Grundimmunisierung (rSBA ≥ 8)* 90 % CI	vor der Auffrischungsimpfung (rSBA ≥ 8)** 90 % CI	nach der Auffrischungsimpfung (rSBA ≥ 128)* 90 % CI
Einzeldosis mit 4 Monaten	99,6 % 98,3–100,0	78,9 % 73,4–82,2	98,9 % 97,1–99,7
Einzeldosis mit 6 Monaten	99,2 % 97,6–99,9	90,7 % 87,2–93,5	99,6 % 98,2–100,0
Zwei Dosen, im Alter von 4 und 6 Monaten	99,6 % 98,1–100,0	67,8 % 62,5–72,7	99,6 % 98,1–100,0

* Blutentnahme einen Monat nach der Impfung

** Blutentnahme unmittelbar vor der Auffrischungsimpfung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten, in denen die Pharmakologie, die Pyrogenität, die Einzeldosen- und wiederholte Toxizität, sowie die Auswirkungen auf Reproduktion und Entwicklung untersucht wurden, weisen keine spezifischen Gefahren für den Menschen aus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Haltbarkeit

42 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb des angegebenen Haltbarkeitszeitraums von 42 Monaten kann das Produkt insgesamt für maximal 9 Monate bei Raumtemperatur (bis zu + 25 °C) aufbewahrt werden. Während dieses Zeitraums darf das Produkt immer wieder zur Lagerung in den Kühlschrank (bei 2–8 °C) zurückgebracht werden. Soll das Produkt bei Raumtemperatur (bis zu + 25 °C) gelagert werden, muss der Beginn des Lagerungszeitraums und das korrigierte Verfalldatum – 9 Monate nach Beginn dieser Lagerungsart – auf der Produktverpackung vermerkt werden. Das korrigierte Verfalldatum für die Lagerung bei Raumtemperatur darf die reguläre Haltbarkeitsdauer von 42 Monaten nicht überschreiten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

NeisVac-C liegt als 0,5 ml-Suspension in einer Fertigspritze (Glas, hydrolytische Klasse I) mit Schutzkappe (Brombutylgummi) und Kolbenstopfen (Brombutylgummi) vor und ist in Packungen mit 1, 10 oder 20 Stück erhältlich.

Jede Fertigspritze befindet sich in einer Blisterverpackung. Die Öffnung der Siegelnaht ist beabsichtigt und dient zum Ausgleich der Feuchtigkeit während der empfohlenen Erwärmung vor Verabreichung des Impfstoffs. Die Verpackung durch Abziehen der Deckfolie öffnen, um die Spritze zu entnehmen. Die Spritze nicht durch die Blisterverpackung drücken.

Die Packung mit einem Stück kann bis zu zwei Nadeln unterschiedlicher Größe enthalten. Alle Nadeln sind steril und dienen zum einmaligen Gebrauch.

Die Primärverpackung ist latexfrei.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Während der Lagerung können sich ein weißer Niederschlag und ein klarer Überstand voneinander absetzen. Um eine homogene Suspension zu erhalten, die Spritze mit dem Impfstoff gut schütteln und vor der Verabreichung auf Fremdpartikel und/ oder Verfärbungen überprüfen. Wenn Partikel oder Verfärbungen auftreten, das Produkt nicht verabreichen und den Kundendienst von Pfizer informieren.

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

Falls die Packung mit 1 Fertigspritze zwei Nadeln enthält, wird empfohlen, die kleinere Nadel (0,50 × 16 mm) zur Injektion bei Kindern zu benutzen und die größere (0,60 × 25 mm) zur Impfung von Erwachsenen zu verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.02367.01.1

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

11. Juli 2001 / 27. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimenrix® – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
Meningokokken-Gruppen A, C, W-135 und Y-Konjugatimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution enthält 1 Dosis (0,5 ml):

<i>Neisseria meningitidis</i> -Gruppe A-Polysaccharid ¹	5 Mikrogramm
<i>Neisseria meningitidis</i> -Gruppe C-Polysaccharid ¹	5 Mikrogramm
<i>Neisseria meningitidis</i> -Gruppe W-135-Polysaccharid ¹	5 Mikrogramm
<i>Neisseria meningitidis</i> -Gruppe Y-Polysaccharid ¹	5 Mikrogramm

¹konjugiert an Tetanus-toxoid-Trägerprotein 44 Mikrogramm

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das Pulver bzw. der Pulverkuchen ist weiß.
Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nimenrix ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 6 Wochen gegen eine invasive Meningokokkenkrankung, verursacht durch *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anwendung von Nimenrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Grundimmunisierung

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis unter 6 Monaten: 2 Dosen zu jeweils 0,5 ml, verabreicht im Abstand von 2 Monaten.

Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten, Kinder, Jugendliche und Erwachsene: Es sollte 1 Einzeldosis zu 0,5 ml verabreicht werden.

Bei manchen Personen kann die Verabreichung einer zusätzlichen Grundimmunisierungsdosis Nimenrix in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auffrischimpfung

Nach Abschluss der Grundimmunisierung bei Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis unter 12 Monaten sollte im Alter von 12 Monaten eine Auffrischimpfung gegeben werden, wobei ein Abstand von mindestens 2 Monaten nach der letzten Impfung mit Nimenrix einzuhalten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei zuvor geimpften Personen ab einem Alter von 12 Monaten kann Nimenrix als Auffrischimpfung gegeben werden, wenn diese zuvor eine Grundimmunisierung mit einem Konjugat- oder einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Nimenrix ist ausschließlich intramuskulär zu injizieren.

Bei Säuglingen wird als Injektionsstelle der anterolaterale Bereich des Oberschenkels empfohlen. Bei Personen ab einem Alter von 1 Jahr wird als Injektionsstelle der anterolaterale Bereich des Oberschenkels oder der M. deltoideus empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Nimenrix darf unter keinen Umständen intravasal, intradermal oder subkutan verabreicht werden.

Der Impfung sollten eine Anamneseerhebung (unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und eventuell aufgetretener Nebenwirkungen) sowie eine klinische Untersuchung vorausgehen.

Für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes sollten stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Interkurrente Erkrankung

Die Impfung mit Nimenrix sollte bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein banaler Infekt (wie z.B. eine Erkältung) stellt jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar.

Ohnmacht

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Ohnmacht kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung ist Nimenrix mit Vorsicht zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann.

Immundefizienz

Es wird möglicherweise bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder mit ge-

schwächtem Immunsystem keine ausreichende Immunantwort erreicht.

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C5- oder C3-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z.B. Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit Nimenrix entwickeln.

Schutz vor einer Meningokokkenkrankung

Nimenrix wird nur einen Schutz vor *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y verleihen. Der Impfstoff wird nicht vor anderen *Neisseria meningitidis*-Gruppen schützen.

Es wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Auswirkungen einer vorhergehenden Impfung mit einem einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff

Personen, die zuvor schon einmal eine Impfung mit einem einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff erhalten haben und 30 bis 42 Monate später mit Nimenrix geimpft wurden, hatten niedrigere geometrische Mittelwerte (GMTs, gemessen mit einem Test auf bakterizide Antikörper im Serum unter Verwendung von Kaninchen-Komplement [rSBA]) als Personen, die in den vergangenen 10 Jahren keinen Meningokokken-Impfstoff erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Auswirkung von vor der Impfung vorhandenen Antikörpern gegen das Tetanustoxoid

Die Sicherheit und Immunogenität von Nimenrix wurde bei aufeinanderfolgender oder gleichzeitiger Verabreichung eines Impfstoffs mit Diphtherie- und Tetanustoxoiden, azellulärem Pertussis, inaktivierten Polioviren (1, 2 und 3), Hepatitis-B-Oberflächenantigen und *Haemophilus influenzae* Typ b-Polyribosyl-Ribose-Phosphat konjugiert an Tetanustoxoid (DTPa-HBV-IPV/Hib) im zweiten Lebensjahr untersucht. Die Verabreichung von Nimenrix einen Monat nach der DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfung resultierte in niedrigeren rSBA-GMTs gegen die Gruppen A, C und W-135 im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Immunantwort bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten bis unter 12 Monaten

Die Verabreichung einer Einzeldosis im Alter von 6 Monaten ging im Vergleich zu einer Verabreichung von 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten mit niedrigeren hSBA (human serum bactericidal assay)-Titern für die Gruppen W-135 und Y einher (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Wenn bei einem Säugling im Alter von 6 Monaten bis unter 12 Monaten mit einem besonderen Risiko für eine invasive Meningokokkenkrankung aufgrund einer Exposition gegenüber den Gruppen W-135 und/ oder Y zu rechnen ist, kann im Abstand von

2 Monaten die Verabreichung einer zusätzlichen Grundimmunisierungsdosis Nimenrix in Betracht gezogen werden.

Immunantwort bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 14 Monaten

Kleinkinder im Alter von 12 bis 14 Monaten zeigten einen Monat nach der Impfung mit einer Dosis Nimenrix oder einen Monat nach der Impfung mit der zweiten Dosis Nimenrix im Abstand von zwei Monaten ähnliche rSBA-Titer auf die Gruppen A, C, W-135 und Y.

Eine Einzeldosis ging im Vergleich zu 2 Dosen im Abstand von zwei Monaten mit niedrigeren hSBA-Titern für die Gruppen W-135 und Y einher. Die Antworten auf die Gruppen A und C nach einer bzw. zwei Dosen waren ähnlich (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn bei einem Kleinkind ein besonderes Risiko für eine invasive Meningokokkenkrankung aufgrund einer Exposition gegenüber den Gruppen W-135 und/ oder Y erwartet wird, kann nach einem Intervall von 2 Monaten die Verabreichung einer zweiten Dosis Nimenrix in Betracht gezogen werden. Zur Abnahme der Antikörpertiter gegen Gruppe A oder Gruppe C nach einer ersten Dosis Nimenrix bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten, siehe „Persistenz der bakteriziden Serum-Antikörpertiter“.

Persistenz der bakteriziden Serum-Antikörpertiter

Nach der Gabe von Nimenrix kommt es zu einer Abnahme der bakteriziden Serum-Antikörpertiter gegen Gruppe A unter Verwendung von hSBA (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Wenn jedoch für eine Person ein besonderes Risiko für eine Exposition gegenüber Gruppe A zu erwarten ist und eine Dosis Nimenrix vor mehr als ca. einem Jahr verabreicht wurde, kann die Gabe einer Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden.

Es wurde eine Abnahme der Antikörpertiter über die Zeit für die Gruppen A, C, W-135 und Y beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Bei Personen, die im Kleinkindalter geimpft wurden und weiterhin einem hohen Risiko für eine Meningokokkenkrankung, verursacht durch die Gruppen A, C, W-135 oder Y, ausgesetzt sind, kann eine Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Auswirkung von Nimenrix auf Anti-Tetanus-Antikörperkonzentrationen

Obwohl nach einer Impfung mit Nimenrix ein Anstieg der Anti-Tetanus-Toxoid (TT)-Antikörperkonzentrationen beobachtet wurde, ersetzt Nimenrix nicht eine Immunisierung gegen Tetanus.

Die Verabreichung von Nimenrix im zweiten Lebensjahr gleichzeitig mit oder einen Monat vor einem Tetanus-Toxoid-haltigen Impfstoff beeinträchtigt weder die Immunantwort auf Tetanus-Toxoid noch wird die Sicherheit signifikant beeinflusst. Es liegen keine Daten bei Personen über 2 Jahren vor.

Natrium-Gehalt

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Säuglingen kann Nimenrix gleichzeitig mit kombinierten DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoffen sowie 10-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen verabreicht werden.

Ab einem Alter von 1 Jahr kann Nimenrix gleichzeitig mit jedem der folgenden Impfstoffe verabreicht werden: Hepatitis A (HAV)- und Hepatitis B (HBV)-Impfstoffe, Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfstoff, Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfstoff, 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff oder nicht-adjuvantierter saisonaler Influenzaimpfstoff.

Im zweiten Lebensjahr kann Nimenrix auch gleichzeitig mit kombinierten Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis (DTPa)-Impfstoffen verabreicht werden, einschließlich kombinierten DTPa-Impfstoffen mit Hepatitis B, Poliovirus inaktiviert oder *Haemophilus influenzae* Typ b (HBV, IPV oder Hib), wie zum Beispiel einem DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoff, und mit 13-valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

Bei Personen im Alter von 9 bis 25 Jahren kann Nimenrix gleichzeitig mit einem rekombinanten bivalenten Impfstoff gegen humane Papillomaviren des Typs 16 und 18 (HPV2) verabreicht werden.

Wann immer möglich sollten Nimenrix und ein TT-haltiger Impfstoff, wie zum Beispiel ein DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoff, gleichzeitig verabreicht werden, oder Nimenrix sollte mindestens einen Monat vor dem TT-haltigen Impfstoff appliziert werden.

Einen Monat nach der gleichzeitigen Verabreichung eines 10-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes wurden niedrigere mittlere geometrische Antikörperkonzentrationen (GMCs) und Opsonophagozytose-Test (OPA)-Antikörper-GMTs für einen Pneumokokken-Serotyp (18C, konjugiert an Tetanus-Toxoid-Trägerprotein) beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Verabreichung hatte keine Auswirkungen auf die Immunantworten auf die anderen neun Pneumokokken-Serotypen.

Einen Monat nach der gleichzeitigen Verabreichung mit einem adsorbierten Kombinationsimpfstoff aus Tetanus-Toxoid, Diphtherie-Toxoid (reduzierter Gehalt) und azellulärem Pertussis-Antigen (Tdap) bei Personen im Alter von 9 bis 25 Jahren wurden für jedes Pertussis-Antigen (Pertussis-Toxoid [PT], filamentöses Hämagglutinin [FHA] und Pertactin [PRN]) niedrigere GMCs beobachtet. Mehr als 98 % der Personen hatten Anti-PT-, FHA- oder PRN-Konzentrationen oberhalb des Schwellenwertes der Untersuchung. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Verabreichung hatte keine Auswirkungen auf die Immunantworten auf Nimenrix oder die in Tdap enthaltenen Tetanus- oder Diphtherie-Antigene.

Falls Nimenrix gleichzeitig mit anderen injizierbaren Impfstoffen verabreicht wird, soll-

ten die Impfstoffe immer in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden.

Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie wird möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nimenrix bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, embryonale/ fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Nimenrix sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und die möglichen Vorteile die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nimenrix in die Muttermilch übergeht.

Nimenrix sollte während der Stillzeit nur verabreicht werden, wenn die möglichen Vorteile die potentiellen Risiken überwiegen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das in der anschließenden Tabelle dargestellte Sicherheitsprofil von Nimenrix basiert auf den folgenden zwei klinischen Studien-Datensätzen:

- Einer gepoolten Analyse der Daten von 9.621 Personen, die eine Einzeldosis Nimenrix erhielten. Davon waren 3.079 Kleinkinder (12 bis 23 Monate), 909 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren, 990 Kinder zwischen 6 und 10 Jahren, 2.317 Jugendliche (11 bis 17 Jahre) und 2.326 Erwachsene (18 bis 55 Jahre).
- Daten aus einer Studie an Säuglingen im Alter von 6 bis 12 Wochen zum Zeitpunkt der ersten Dosis (Studie Me-nACWY-TT-083). 1.052 Säuglinge erhielten mindestens eine Dosis einer Grundimmunisierung mit 2 oder 3 Dosen Nimenrix und 1.008 erhielten im Alter von etwa 12 Monaten eine Auffrischimpfung.



Die Sicherheitsdaten wurden auch in einer gesonderten Studie untersucht, in der 274 Personen im Alter von 56 Jahren und älter eine Einzeldosis Nimenrix erhielten.

Lokale und allgemeine Nebenwirkungen

In den Altersgruppen von 6 bis 12 Wochen sowie 12 bis 14 Monaten, die 2 Dosen Nimenrix im Abstand von 2 Monaten erhielten, waren die erste und zweite Dosis mit einer jeweils ähnlichen lokalen und systemischen Reaktogenität assoziiert.

Das lokale und allgemeine Nebenwirkungsprofil einer Auffrischung mit Nimenrix, die Personen im Alter von 12 Monaten bis 30 Jahren nach der Grundimmunisierung mit Nimenrix oder anderen Konjugat- oder einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoffen verabreicht wurde, war ähnlich dem lokalen und allgemeinen Nebenwirkungsprofil nach der Grundimmunisierung mit Nimenrix, mit Ausnahme gastrointestinaler Symptome (einschließlich Durchfall, Erbrechen und Übelkeit), die bei Personen ab dem Alter von 6 Jahren sehr häufig auftraten.

Tabellarische Liste von Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist in folgende Kategorien eingeteilt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)
 Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)
 Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
 Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
 Sehr selten: (< 1/10.000)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in den Studien bei Personen im Alter von 6 Wochen bis 55 Jahren und während der Anwendung nach der Zulassung berichtet wurden. Die Nebenwirkungen bei Personen über 55 Jahren waren ähnlich denen, die bei jüngeren Erwachsenen beobachtet wurden.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Straße 51-59
 63225 Langen
 Telefon: +49 6 10 37 70
 Telefax: +49 61 03 77 12 34
 Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: http://www.basg.gv.at/

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen nach Systemorgan-klasse

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit Schreien
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Hypästhesien Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall Erbrechen Übelkeit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Pruritus Hautausschlag**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Myalgie Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber Schwellung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Rötung an der Injektionsstelle Müdigkeit
	Häufig	Hämatom an der Injektionsstelle*
	Gelegentlich	Unwohlsein Verhärtung an der Injektionsstelle Pruritus an der Injektionsstelle Wärme an der Injektionsstelle Schmerzunempfindlichkeit an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt***	Ausgedehnte Schwellung der Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde, oft verbunden mit einem Erythem, manchmal unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenks oder Schwellung der gesamten Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde.

* Übelkeit und Hämatom an der Injektionsstelle traten bei Säuglingen gelegentlich auf.

** Ausschlag trat bei Säuglingen häufig auf.

***Nebenwirkung nach der Zulassung bekannt geworden

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Meningokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AH08

Wirkmechanismus

Antikapsuläre Meningokokken-Antikörper schützen vor einer Meningokokkenkrankung durch Komplement-vermittelte bakterizide Aktivität. Nimenrix induziert die Produktion von bakteriziden Antikörpern gegen Kapsel-Polysaccharide von *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y, gemessen mit Testsystemen, bei denen entweder rSBA (rabbit serum bactericidal assay) oder hSBA verwendet wird.

Immunogenität bei Säuglingen

In der Studie MenACWY-TT-083 wurde die erste Dosis im Alter von 6 bis 12 Wochen verabreicht, die zweite im Abstand von

2 Monaten, und die dritte (Auffrischdosis) wurde im Alter von etwa 12 Monaten verabreicht. Gleichzeitig wurden ein DTPa-HBV-IPV/Hib- und ein 10-valenter Pneumokokken-Impfstoff verabreicht. Nimenrix löste rSBA- und hSBA-Titer gegen die vier Meningokokken-Gruppen aus, wie in Tabelle 2 gezeigt, wobei die Antwort auf die Gruppe C hinsichtlich der Prozentwerte der rSBA-Titer ≥ 8 1 Monat nach der zweiten Dosis gegenüber derjenigen der zugelassenen MenC-CRM- und MenC-TT-Impfstoffe nicht unterlegen war.

Daten aus dieser Studie stützen die Extrapolation der Daten zur Immunogenität und Dosierung auf Säuglinge im Alter von 12 Wochen bis unter 6 Monaten.

In der Studie MenACWY-TT-087 erhielten Säuglinge entweder eine Einzeldosis zur Grundimmunisierung im Alter von 6 Monaten, gefolgt von einer Auffrischdosis im Alter von 15–18 Monaten (zu beiden Impfzeitpunkten wurde gleichzeitig ein DTPa-IPV/Hib- und ein 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff verabreicht), oder drei Dosen zur Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten, gefolgt von einer Auf-

Tabelle 2: rSBA- und hSBA-Titer nach zwei Dosen Nimenrix (oder MenC-CRM oder MenC-TT) im Abstand von 2 Monaten mit Verabreichung der ersten Dosis an Säuglinge im Alter von 6–12 Wochen und nach einer Auffrischung im Alter von 12 Monaten (Studie MenACWY-TT-083)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Nach Dosis 2 ⁽¹⁾	456	97,4 % (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5 % (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Nach Auffrischung ⁽¹⁾	462	99,6 % (98,4; 99,9)	1.561 (1.412; 1.725)	214	99,5 % (97,4; 100)	1.007 (836; 1.214)
C	Nimenrix	Nach Dosis 2 ⁽¹⁾	456	98,7 % (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6 % (96,0; 99,7)	1.308 (1.052; 1.627)
		Nach Auffrischung ⁽¹⁾	463	99,8 % (98,8; 100)	1.177 (1.059; 1.308)	221	99,5 % (97,5; 100)	4.992 (4.086; 6.100)
	MenC-CRM-Impfstoff	Nach Dosis 2 ⁽¹⁾	455	99,6 % (98,4; 99,9)	958 (850; 1.079)	202	100 % (98,2; 100)	3.188 (2.646; 3.841)
		Nach Auffrischung ⁽¹⁾	446	98,4 % (96,8; 99,4)	1.051 (920; 1.202)	216	100 % (98,3; 100)	5.438 (4.412; 6.702)
	MenC-TT-Impfstoff	Nach Dosis 2 ⁽¹⁾	457	100 % (99,2; 100)	1.188 (1.080; 1.307)	226	100 % (98,4; 100)	2.626 (2.219; 3.109)
		Nach Auffrischung ⁽¹⁾	459	100 % (99,2; 100)	1.960 (1.776; 2.163)	219	100 % (98,3; 100)	5.542 (4.765; 6.446)
W	Nimenrix	Nach Dosis 2 ⁽¹⁾	455	99,1 % (97,8; 99,8)	1.605 (1.383; 1.862)	217	100 % (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Nach Auffrischung ⁽¹⁾	462	99,8 % (98,8; 100)	2.777 (2.485; 3.104)	218	100 % (98,3; 100)	5.123 (4.504; 5.826)
Y	Nimenrix	Nach Dosis 2 ⁽¹⁾	456	98,2 % (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7 % (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Nach Auffrischung ⁽¹⁾	462	99,4 % (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100 % (98,3; 100)	2.954 (2.498; 3.493)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den primären gemäß Prüfplan (*according-to-protocol*, ATP)-Kohorten durchgeführt.

* rSBA-Analyse durchgeführt in Laboratorien von Public Health England (PHE) im Vereinigten Königreich

** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 21 bis 48 Tage nach der Impfung

frischdosis im Alter von 15–18 Monaten. Die Verabreichung einer Einzeldosis zur Grundimmunisierung im Alter von 6 Monaten führte zu robusten rSBA-Titern auf die vier Meningokokken-Gruppen, ermittelt anhand des Prozentsatzes von Studienteilnehmern, die rSBA-Titer ≥ 8 aufwiesen, und war mit dem Ansprechen nach der letzten Dosis einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen vergleichbar. Eine Auffrischdosis führte zu einer robusten, in beiden Dosisgruppen vergleichbaren Antikörperantwort gegen alle vier Meningokokken-Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die Messung der hSBA-Titer war ein sekundärer Endpunkt der Studie MenACWY-TT-087. Zwar wurden bei beiden Impfschemata ähnliche Antworten auf Gruppe A und C beobachtet, eine Einzeldosis zur Grundimmunisierung bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten war jedoch mit niedrigeren hSBA-Titern auf Gruppe W-135 und Y assoziiert, gemessen anhand des Prozentsatzes von Teilnehmern mit hSBA-Titern ≥ 8 (87,2 % [95 % KI: 74,3; 95,2] bzw. 92,3 % [95 % KI: 81,5; 97,9], im Vergleich zu drei Dosen zur Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten (100 % [95 % KI: 96,6; 100] bzw. 100 % [95 % KI: 97,1; 100], siehe Abschnitt 4.4). Nach einer Auffrischdosis waren die hSBA-Titer für alle vier Meningokokken-Gruppen zwischen den beiden Impfschemata vergleichbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Immunogenität bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten

In den klinischen Studien MenACWY-TT-039 und MenACWY-TT-040 löste eine Einzeldosis Nimenrix SBA-Titer gegen die vier Meningokokken-Gruppen aus, wobei die rSBA-Titer auf die Gruppe C hinsichtlich des Prozentwerts für Teilnehmer mit rSBA-Titer ≥ 8 vergleichbar mit denjenigen eines zugelassenen MenC-CRM-Impfstoffes waren. In der Studie MenACWY-TT-039 wurde als sekundärer Endpunkt auch hSBA gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

In der Studie MenACWY-TT-104 erzeugte Nimenrix nach Verabreichung von einer oder zwei Dosen im Abstand von 2 Monaten rSBA-Titer gegen alle vier Meningokokken-Gruppen, die hinsichtlich der Prozentwerte der Teilnehmer mit einem rSBA-Titer ≥ 8 und hinsichtlich der GMT vergleichbar waren, wie in Tabelle 5 zu sehen ist.

In der Studie MenACWY-TT-104 wurden hSBA-Titer als sekundärer Endpunkt gemessen. Nimenrix erzeugte hSBA-Titer gegen die Gruppen W-135 und Y, die hinsichtlich der Prozentwerte der Teilnehmer mit hSBA-Titer ≥ 8 höher waren, wenn zwei Dosen im Vergleich zu einer gegeben wurden (siehe Abschnitt 4.4). Nimenrix erzeugte hSBA-Titer gegen die Gruppen A und C, die hinsichtlich der Prozentwerte der Teilnehmer mit hSBA-Titer ≥ 8 ähnlich waren, wenn zwei Dosen im Vergleich zu einer ge-

geben wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

rSBA- und hSBA-Titer wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Kindern bestimmt, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-027 im Alter von 12 bis 23 Monaten mit einer Dosis Nimenrix oder MenC-CRM geimpft worden waren. Die Persistenz der SBA-Titer wurde in zwei Verlängerungsstudien untersucht: MenACWY-TT-032 (bis zu 5 Jahre) und MenACWY-TT-100 (bis zu 10 Jahre). In der Studie MenACWY-TT-100 wurde auch die Antwort auf eine einzelne Auffrischdosis Nimenrix 10 Jahre nach der ersten Impfung mit Nimenrix oder MenC-CRM untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Persistenz der Booster-Antworten

In der Studie MenACWY-TT-102 wurde die Persistenz der SBA-Titer bis zu 6 Jahre nach einer Auffrischdosis Nimenrix oder MenC-CRM₁₉₇ untersucht, die in Studie MenACWY-TT-048 an Kindern verabreicht wurde, die ursprünglich denselben Impfstoff im Alter von 12–23 Monaten in der Studie MenACWY-TT-039 erhalten hatten. Eine einzelne Auffrischdosis wurde 4 Jahre nach der ersten Impfung gegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren

In der Studie MenACWY-TT-081 wurde für eine Einzeldosis Nimenrix die Nicht-Unter-



Tabelle 3: rSBA- und hSBA-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten sowie vor und nach Auffrischung im Alter von 15–18 Monaten (Studie MenACWY-TT-087)

Meningokokken-Gruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nach Dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1.333 (1.035; 1.716)	59	98,3 % (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Vor Auffrischung	131	81,7 % (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2 % (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Nach Auffrischung ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2.762 (2.310; 3.303)	83	100 % (95,7; 100)	1.416 (1.140; 1.758)
C	Nach Dosis 1 ⁽¹⁾	163	99,4 % (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100 % (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Vor Auffrischung	131	65,6 % (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2 % (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Nach Auffrischung ⁽¹⁾	139	99,3 % (96,1; 100)	2.525 (2.102; 3.033)	92	100 % (96,1; 100)	13.360 (10.953; 16.296)
W	Nach Dosis 1 ⁽¹⁾	163	93,9 % (89; 97)	1.256 (917; 1.720)	47	87,2 % (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Vor Auffrischung	131	77,9 % (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100 % (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Nach Auffrischung ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	3.145 (2.637; 3.750)	59	100 % (93,9; 100)	9.016 (7.045; 11.537)
Y	Nach Dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1.470 (1.187; 1.821)	52	92,3 % (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Vor Auffrischung	131	88,5 % (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4 % (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Nach Auffrischung ⁽¹⁾	139	100 % (97,4; 100)	2.749 (2.301; 3.283)	69	100 % (94,8; 100)	5.978 (4.747; 7.528)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den primären ATP-Kohorten durchgeführt.

* rSBA-Analyse durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich

** hSBA-Analyse durchgeführt bei Neomed in Kanada

⁽¹⁾ Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Impfung

Tabelle 4: SBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder MenC-CRM) bei Kleinkindern im Alter von 12–23 Monaten (Studien MenACWY-TT-039/040)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoff-Gruppe	Studie MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾						Studie MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	354	99,7 % (98,4; 100)	2.205 (2.008; 2.422)	338	77,2 % (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4 % (95,3; 99,7)	3.170 (2.577; 3.899)
C	Nimenrix	354	99,7 % (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5 % (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3 % (93,7; 99,1)	829 (672; 1.021)
	MenC-CRM-Impfstoff	121	97,5 % (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9 % (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2 % (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100 % (99,0; 100)	2.682 (2.453; 2.932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4 % (95,4; 99,7)	4.022 (3.269; 4.949)
Y	Nimenrix	354	100 % (99,0; 100)	2.729 (2.473; 3.013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3 % (93,8; 99,1)	3.168 (2.522; 3.979)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten durchgeführt

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 42 bis 56 Tage nach der Impfung

⁽²⁾ Entnahme der Blutproben 30 bis 42 Tage nach der Impfung

* SBA-Analysen durchgeführt in GSK-Laboratorien

legenheit gegenüber einem anderen zugelassenen MenC-CRM-Impfstoff hinsichtlich der Immunantwort auf Gruppe C gezeigt [94,8 % (95 % KI: 91,4; 97,1) bzw. 95,7 % (95 % KI: 89,2; 98,8)]. Der GMT war in der Nimenrix-Gruppe [2.795 (95 % KI: 2.393; 3.263)] im Vergleich zum MenC-CRM-Impfstoff [5.292 (95 % KI: 3.815; 7.340)] niedriger.

In der Studie MenACWY-TT-038 wurde für eine Einzeldosis Nimenrix die Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem zugelassenen ACWY-PS-Impfstoff hinsichtlich der Immunantwort auf die vier Meningokokken-Gruppen gezeigt, wie in Tabelle 8 dargestellt.

Die Persistenz der SBA-Titer wurde bei ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-081 geimpften Kindern untersucht, wie in Tabelle 9 dargestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Persistenz der hSBA-Titer wurde ein Jahr nach der Impfung von Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren untersucht, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-027 geimpft worden waren (Tabelle 10) (siehe Abschnitt 4.4).

Die SBA-Titer wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Kindern bestimmt, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-027 im Alter von 2 bis 10 Jahren mit

Tabelle 5: rSBA- und hSBA-Titer nach einer oder zwei Dosen Nimenrix mit Verabreichung der ersten Dosis an Kleinkindern im Alter von 12–14 Monaten (Studie MenACWY-TT-104)

Meningokokken-Gruppe	Nimenrix-Dosisgruppe	Zeitpunkt ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	1 Dosis	Nach Dosis 1	180	97,8 % (94,4; 99,4)	1.437 (1.118; 1.847)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
	2 Dosen	Nach Dosis 1	158	96,8 % (92,8; 99,0)	1.275 (970; 1.675)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Nach Dosis 2	150	98,0 % (94,3; 99,6)	1.176 (922; 1.501)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	1 Dosis	Nach Dosis 1	179	95,0 % (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7 % (93,1; 100)	152 (105; 220)
	2 Dosen	Nach Dosis 1	157	95,5 % (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7 % (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Nach Dosis 2	150	98,7 % (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100 % (94,8; 100)	1.753 (1.278; 2.404)
W-135	1 Dosis	Nach Dosis 1	180	95,0 % (90,8; 97,7)	2.120 (1.601; 2.808)	72	62,5 % (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
	2 Dosen	Nach Dosis 1	158	94,9 % (90,3; 97,8)	2.030 (1.511; 2.728)	61	68,9 % (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Nach Dosis 2	150	100 % (97,6; 100)	3.533 (2.914; 4.283)	70	97,1 % (90,1; 99,7)	757 (550; 1.041)
Y	1 Dosis	Nach Dosis 1	180	92,8 % (88,0; 96,1)	952 (705; 1.285)	71	67,6 % (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
	2 Dosen	Nach Dosis 1	157	93,6 % (88,6; 96,9)	933 (692; 1.258)	56	64,3 % (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Nach Dosis 2	150	99,3 % (96,3; 100)	1.134 (944; 1.360)	64	95,3 % (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten durchgeführt.

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 21 bis 48 Tage nach der Impfung

* rSBA-Analyse durchgeführt in PHE -Laboratorien

** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

einer Dosis Nimenrix oder ACWY-PS geimpft worden waren. Die Persistenz der SBA-Titer wurde in zwei Verlängerungsstudien untersucht: MenACWY-TT-032 (bis zu 5 Jahre) und MenACWY-TT-100 (bis zu 10 Jahre). In der Studie MenACWY-TT-100 wurde auch die Antwort auf eine einzelne Auffrischdosis Nimenrix 10 Jahre nach der ersten Impfung mit Nimenrix oder ACWY-PS untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter

In zwei klinischen Studien, die mit Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren (Studie MenACWY-TT-036) und Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren (Studie MenACWY-TT-035) durchgeführt wurden, wurde entweder eine Dosis Nimenrix oder eine Dosis des ACWY-PS-Impfstoffes verabreicht.

Für Nimenrix wurde die immunologische Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem ACWY-PS-Impfstoff hinsichtlich der Immunantwort gezeigt, wie in Tabelle 12 dargestellt.

Die rSBA-Titer wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Teilnehmern bestimmt, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-036 im Alter von 11–17 Jahren mit einer Dosis Nimenrix oder ACWY-PS geimpft worden waren. Die Persistenz der rSBA-Titer wurde in zwei Verlängerungsstudien untersucht: MenACWY-TT-043 (bis zu 5 Jahre) und MenACWY-TT-101 (nach 10 Jahren). In

der Studie MenACWY-TT-101 wurde auch die Antwort auf eine einzelne Auffrischdosis Nimenrix 10 Jahre nach der ersten Impfung mit Nimenrix oder ACWY-PS untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Die hSBA-Persistenz wurde bis zu 5 Jahre nach der Impfung von Jugendlichen und Erwachsenen untersucht, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-052 geimpft worden waren, wie in Tabelle 14 gezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Die rSBA-Titer wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Teilnehmern bestimmt, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-015 im Alter von 11–55 Jahren mit einer Dosis Nimenrix oder ACWY-PS geimpft worden waren. Die Persistenz der rSBA-Titer wurde in zwei Verlängerungsstudien untersucht: MenACWY-TT-020 (bis zu 5 Jahre) und MenACWY-TT-099 (bis zu 10 Jahre). In der Studie MenACWY-TT-099 wurde auch die Antwort auf eine einzelne Auffrischdosis Nimenrix 10 Jahre nach der ersten Impfung mit Nimenrix oder ACWY-PS untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

In einer weiteren Studie (MenACWY-TT-085) wurde eine Einzeldosis Nimenrix 194 libanesischen Erwachsenen im Alter von 56 Jahren und älter verabreicht (dazu gehörten 133 Personen im Alter von 56 bis 65 Jahren und 61 Personen im Alter von über 65 Jahren). Der Anteil an Personen mit rSBA-Titern (in Laboratorien von GSK

gemessen) von ≥ 128 lag vor der Impfung zwischen 45 % (Gruppe C) und 62 % (Gruppe Y). Insgesamt lag 1 Monat nach der Impfung der Anteil an Geimpften mit rSBA-Titern von ≥ 128 zwischen 93 % (Gruppe C) und 97 % (Gruppe Y). In der Altersgruppe der über 65-Jährigen lag 1 Monat nach der Impfung der Anteil an Geimpften mit rSBA-Titern ≥ 128 zwischen 90 % (Gruppe A) und 97 % (Gruppe Y).

Antwort auf eine Auffrischimpfung bei Probanden, die zuvor mit einem Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen *Neisseria meningitidis* geimpft worden waren

Die Auffrischimpfung mit Nimenrix bei Personen, die zuvor eine Grundimmunisierung mit einem monovalenten (MenC-CRM) oder einem quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenACWY-TT) erhalten hatten, wurde bei Personen ab einem Alter von 12 Monaten, die eine Auffrischimpfung erhielten, untersucht. Es wurde jeweils ein robustes Immungedächtnis in Bezug auf das/die Antigen(e) beobachtet, die im zur Grundimmunisierung verwendeten Impfstoff enthalten waren (siehe Tabellen 6, 7, 11, 13 und 15).

Antwort auf Nimenrix bei Probanden, die zuvor mit einem einfachen Polysaccharid-Impfstoff gegen *Neisseria meningitidis* geimpft worden waren

In der bei Probanden im Alter von 4,5 bis 34 Jahren durchgeführten Studie MenACWY-TT-021 wurde die Immunogenität einer Impfung mit Nimenrix, die zwischen



Tabelle 6: rSBA- und hSBA-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder MenC-CRM) bei Kleinkindern im Alter von 12–23 Monaten, Persistenz bis 10 Jahre und nach Auffrischung 10 Jahre nach der ersten Impfung (Studien MenACWY-TT-027/032/100)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	3.707 (3.327; 4.129)	217	91,2 % (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Jahr 4 ⁽²⁾	45	64,4 % (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3 % (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		Jahr 5 ⁽²⁾	49	73,5 % (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6 % (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	62	66,1 % (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4 % (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	62	98,4 % (91,3; 100)	5.122 (3.726; 7.043)	62	100 % (94,2; 100)	1.534 (1.112; 2.117)
C	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	220	100 % (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1 % (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		Jahr 4 ⁽²⁾	45	97,8 % (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8 % (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Jahr 5 ⁽²⁾	49	77,6 % (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7 % (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7 % (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	62	100 % (94,2; 100)	7.164 (5.478; 9.368)	59	100 % (93,9; 100)	33.960 (23.890; 48.274)
	MenC-CRM-Impfstoff	Monat 1 ⁽¹⁾	68	98,5 % (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1 % (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Jahr 4 ⁽²⁾	10	80,0 % (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0 % (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Jahr 5 ⁽²⁾	11	63,6 % (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9 % (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)		87,5 % (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3 % (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)		100 % (79,4; 100)	5.793 (3.631; 9.242)	15	100 % (78,2; 100)	42.559 (20.106; 90.086)
W-135	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	5.395 (4.870; 5.976)	177	79,7 % (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Jahr 4 ⁽²⁾	45	60,0 % (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4 % (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Jahr 5 ⁽²⁾	49	34,7 % (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6 % (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	62	30,6 % (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2 % (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	62	100 % (94,2; 100)	25.911 (19.120; 35.115)	62	100 % (94,2; 100)	11.925 (8.716; 16.316)
Y	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	222	100 % (98,4; 100)	2.824 (2.529; 3.153)	201	66,7 % (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Jahr 4 ⁽²⁾	45	62,2 % (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8 % (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		Jahr 5 ⁽²⁾	49	42,9 % (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0 % (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	62	45,2 % (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9 % (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	62	98,4 % (91,3; 100)	7.661 (5.263; 11.150)	61	100 % (94,1; 100)	12.154 (9.661; 15.291)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten für die Zeitpunkte 1 Monat und 5 Jahre nach der Impfung und in der ATP-Kohorte bei Auffrischung durchgeführt. Teilnehmer mit suboptimaler Antwort auf Meningokokken-Gruppe C (definiert als SBA-Titer unter dem vordefinierten Schwellenwert der Untersuchung) erhielten vor Jahr 6 eine zusätzliche Dosis des MenC-Impfstoffs. Diese Teilnehmer wurden aus der Analyse für die Jahre 4 und 5 ausgeschlossen, aber in die Analyse für Jahr 10 eingeschlossen.

(1) Studie MenACWY-TT-027

(2) Studie MenACWY-TT-032

(3) Studie MenACWY-TT-100

(4) Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 10

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich

** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien und bei Neomed in Kanada für Zeitpunkte in MenACWY-TT-100

Tabelle 7: rSBA- und hSBA-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder MenC-CRM) bei Kleinkindern im Alter von 12–23 Monaten, Persistenz nach 4 Jahren und Antwort nach Auffrischung 4 Jahre nach der ersten Impfung sowie Persistenz bis 6 Jahre nach Auffrischimpfung (Studien MenACWY-TT-039/048/102)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	354	99,7 % (98,4; 100)	2.205 (2.008; 2.422)	338	77,2 % (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Jahr 4 ⁽²⁾ (vor Auffrischung mit Nimenrix)	212	74,5 % (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28,9 % (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(nach Auffrischung) ^(2,3)	214	100 % (98,3; 100)	7.173 (6.389; 8.054)	202	99,5 % (97,3; 100)	1.343 (1.119; 1.612)
		5 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	137	89,8 % (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3 % (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	134	92,5 % (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5 % (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	354	99,7 % (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5 % (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Jahr 4 ⁽²⁾ (vor Auffrischung mit Nimenrix)	213	39,9 % (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0 % (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(nach Auffrischung) ^(2,3)	215	100 % (98,3; 100)	4.512 (3.936; 5.172)	209	100 % (98,3; 100)	15.831 (13.626; 18.394)
		5 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	137	80,3 % (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3 % (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	134	71,6 % (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7 % (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	MenC-CRM-Impfstoff	Monat 1 ⁽¹⁾	121	97,5 % (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9 % (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Jahr 4 ⁽²⁾ (vor Auffrischung mit MenC-CRM ₁₉₇)	43	37,2 % (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4 % (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		(nach Auffrischung) ^(2,3)	43	100 % (91,8; 100)	3.718 (2.596; 5.326)	33	100 % (89,4; 100)	8.646 (5.887; 12.699)
		5 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	23	78,3 % (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100 % (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	23	65,2 % (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95,7 % (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
W-135	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100)	2.682 (2.453; 2.932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Jahr 4 ⁽²⁾ (vor Auffrischung mit Nimenrix)	213	48,8 % (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6 % (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		(nach Auffrischung) ^(2,3)	215	100 % (98,3; 100)	10.950 (9.531; 12.579)	192	100 % (98,1; 100)	14.411 (12.972; 16.010)
		5 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	137	88,3 % (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100 % (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	134	85,8 % (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5 % (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	354	100 % (99,0; 100)	2.729 (2.473; 3.013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Jahr 4 ⁽²⁾ (vor Auffrischung mit Nimenrix)	213	58,2 % (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9 % (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		(nach Auffrischung) ^(2,3)	215	100 % (98,3; 100)	4.585 (4.129; 5.093)	173	100 % (97,9; 100)	6.776 (5.961; 7.701)
		5 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	137	92,7 % (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8 % (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 Jahre nach Auffrischdosis ⁽⁴⁾	134	94,0 % (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7 % (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für jeden Zeitpunkt durchgeführt.

⁽¹⁾ Studie MenACWY-TT-039

⁽²⁾ Studie MenACWY-TT-048

⁽³⁾ Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 4

⁽⁴⁾ Studie MenACWY-TT-102

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich.

* hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien und bei Neomed in Kanada für die Zeitpunkte in MenACWY-TT-102



Tabelle 8: rSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren (Studie MenACWY-TT-038)

Meningokokken-Gruppe	Nimenrix ⁽¹⁾			ACWY-PS-Impfstoff ⁽¹⁾		
	N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	594	89,1 % (86,3; 91,5)	6.343 (5.998; 6.708)	192	64,6 % (57,4; 71,3)	2.283 (2.023; 2.577)
C	691	96,1 % (94,4; 97,4)	4.813 (4.342; 5.335)	234	89,7 % (85,1; 93,3)	1.317 (1.043; 1.663)
W-135	691	97,4 % (95,9; 98,4)	11.543 (10.873; 12.255)	236	82,6 % (77,2; 87,2)	2.158 (1.815; 2.565)
Y	723	92,7 % (90,5; 94,5)	10.825 (10.233; 11.452)	240	68,8 % (62,5; 74,6)	2.613 (2.237; 3.052)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte durchgeführt.

⁽¹⁾ Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Impfung

Immunantwort definiert als Anteil an Probanden mit:

- rSBA-Titer ≥ 32 für zu Beginn seronegative Probanden (d. h. rSBA-Titer < 8 vor der Impfung)
- mindestens 4-fachem Anstieg der rSBA-Titer nach der Impfung im Vergleich zu vor der Impfung für zu Beginn seropositive Probanden (d. h. rSBA-Titer ≥ 8 vor der Impfung)

* rSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Tabelle 9: rSBA- und hSBA-Titer bis zu 44 Monate nach Nimenrix (oder MenC-CRM) bei Kindern im Alter von 2–10 Jahren zum Zeitpunkt der Impfung (Studie MenACWY-TT-088)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt (Monat)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	32	193	86,5 % (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6 % (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7 % (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8 % (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	Nimenrix	32	192	64,6 % (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6 % (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0 % (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8 % (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	MenC-CRM Impfstoff	32	69	76,8 % (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9 % (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5 % (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5 % (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	Nimenrix	32	193	77,2 % (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9 % (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3 % (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5 % (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3 % (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3 % (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4 % (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9 % (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der für jeden Zeitpunkt angepassten ATP-Kohorte für Persistenz durchgeführt.

* rSBA-Analyse durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich

** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Tabelle 10: hSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Kindern im Alter von 6–10 Jahren und Persistenz 1 Jahr nach der Impfung (Studien MenACWY-TT-027/028)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	1 Monat nach Impfung (Studie MenACWY-TT-027)			1-Jahres-Persistenz (Studie MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3 % (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	ACWY-PS-Impfstoff	35	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)	35	5,7 % (0,7; 19,2)	2,5 (1,9; 3,3)
C	Nimenrix	101	89,1 % (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	105	95,2 % (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	ACWY-PS-Impfstoff	38	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	31	32,3 % (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)

Fortsetzung Tabelle 10 auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 10

Meningo- kokken- Gruppe	Impfstoffgruppe	1 Monat nach Impfung (Studie MenACWY-TT-027)			1-Jahres-Persistenz (Studie MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
W-135	Nimenrix	103	95,1 % (89,0; 98,4)	133 (99,9; 178)	103	100 % (96,5; 100)	257 (218; 302)
	ACWY-PS- Impfstoff	35	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	31	12,9 % (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1 % (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1 % (94,9; 100)	265 (213; 330)
	ACWY-PS- Impfstoff	32	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)	36	33,3 % (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für Persistenz für Jahr 1 durchgeführt.

Keine hSBA-Analyse bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren (zum Zeitpunkt der Impfung).

* hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Tabelle 11: rSBA- und hSBA-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Kindern im Alter von 2–10 Jahren, Persistenz bis 10 Jahre und nach Auffrischung 10 Jahre nach der ersten Impfung (Studien MenACWY-TT-027/032/100)

Meningo- kokken- Gruppe	Impfstoff- gruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	7.301 (6.586; 8.093)	111 ⁽⁵⁾	81,1 % (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Jahr 5 ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	k.A. ⁽⁶⁾	–	–
		Jahr 6 ⁽³⁾	98	79,6 % (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1 % (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	73	89,0 % (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9 % (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	4.626 (3.041; 7.039)	73	100 % (95,1; 100)	1.213 (994; 1.481)
	ACWY-PS- Impfstoff	Monat 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2.033 (1.667; 2.480)	35 ⁽⁵⁾	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Jahr 5 ⁽²⁾	13	15,4 % (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	k.A. ⁽⁶⁾	–	–
		Jahr 6 ⁽³⁾	24	12,5 % (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3 % (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	17	23,5 % (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4 % (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6.414 (3.879; 10.608)	17	100 % (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	2.435 (2.106; 2.816)	107 ⁽⁵⁾	89,7 % (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Jahr 5 ⁽²⁾	98	90,8 % (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	k.A. ⁽⁶⁾	–	–
		Jahr 6 ⁽³⁾	98	82,7 % (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8 % (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	74	85,1 % (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8 % (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	4.020 (3.319; 4.869)	71	100 % (94,9; 100)	15.544 (11.735; 20.588)
	ACWY-PS- Impfstoff	Monat 1 ⁽¹⁾	74	100 % (95,1; 100)	750 (555; 1.014)	38 ⁽⁵⁾	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Jahr 5 ⁽²⁾	13	100 % (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	k.A. ⁽⁶⁾	–	–
		Jahr 6 ⁽³⁾	24	79,2 % (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100 % (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100 % (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	15.101 (7.099; 32.122)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	44.794 (10.112; 198.440)

Fortsetzung Tabelle 11 auf Seite 11



Fortsetzung Tabelle 11

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95% KI)	GMT (95% KI)	N	≥ 8 (95% KI)	GMT (95% KI)
W-135	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	11.777 (10.666; 13.004)	107 ⁽⁵⁾	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Jahr 5 ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	k.A. ⁽⁶⁾	–	–
		Jahr 6 ⁽³⁾	98	73,5 % (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5 % (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	74	68,9 % (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0 % (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	27.944 (22.214; 35.153)	74	100 % (95,1; 100)	6.965 (5.274; 9.198)
	ACWY-PS-Impfstoff	Monat 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	2.186 (1.723; 2.774)	35 ⁽⁵⁾	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Jahr 5 ⁽²⁾	13	0 % (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	k.A. ⁽⁶⁾	–	–
		Jahr 6 ⁽³⁾	24	12,5 % (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4 % (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	17	23,5 % (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7 % (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	10.463 (3.254; 33.646)	15	100 % (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	225	100 % (98,4; 100)	6.641 (6.044; 7.297)	94 ⁽⁵⁾	83,0 % (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Jahr 5 ⁽²⁾	98	78,6 % (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	k.A. ⁽⁶⁾	--	--
		Jahr 6 ⁽³⁾	98	71,4 % (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2 % (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	74	67,6 % (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3 % (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	74	100 % (95,1; 100)	7.530 (5.828; 9.729)	74	100 % (95,1; 100)	11.127 (8.909; 13.898)
	ACWY-PS-Impfstoff	Monat 1 ⁽¹⁾	75	100 % (95,2; 100)	1.410 (1.086; 1.831)	32 ⁽⁵⁾	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Jahr 5 ⁽²⁾	13	7,7 % (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	k.A. ⁽⁶⁾	--	--
		Jahr 6 ⁽³⁾	24	20,8 % (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0 % (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	17	17,6 % (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7 % (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(nach Auffrischung) ^(3,4)	17	100 % (80,5; 100)	6.959 (3.637; 13.317)	17	100 % (80,5; 100)	454 (215; 960)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für jeden Zeitpunkt durchgeführt. Teilnehmer mit suboptimaler Antwort auf Meningokokken-Gruppe C (definiert als SBA-Titer unter dem vordefinierten Schwellenwert der Untersuchung) erhielten vor Jahr 6 eine zusätzliche Dosis des MenC-Impfstoffs. Diese Teilnehmer wurden aus der Analyse für Jahr 5 ausgeschlossen, aber in die Analyse für die Jahre 6 und 10 eingeschlossen.

(1) Studie MenACWY-TT-027

(2) Studie MenACWY-TT-032

(3) Studie MenACWY-TT-100

(4) Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 10

(5) Einschließlich Kinder im Alter von 6 bis < 11 Jahren. hSBA-Analyse nicht durchgeführt für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (zum Zeitpunkt der Impfung).

(6) Gemäß Prüfplan der Studie MenACWY-TT-032 wurde hSBA für diese Altersgruppe in Jahr 5 nicht gemessen.

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich

** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien und bei Neomed in Kanada für die Zeitpunkte in MenACWY-TT-100

30 und 42 Monaten nach der Impfung mit einem ACWY-PS-Impfstoff vorgenommen wurde, mit der Immunogenität von Probanden im gleichen Alter verglichen, die in den vergangenen zehn Jahren keinen Meningokokken-Impfstoff erhalten haben. Bei allen Probanden wurde, unabhängig vom Meningokokken-Impfstoffstatus, eine Immunantwort (rSBA-Titer ≥ 8) auf alle vier Meningokok-

ken-Gruppen beobachtet. Bei Personen, die 30–42 Monate vor Nimenrix eine Dosis des ACWY-PS-Impfstoffes erhalten hatten, waren die rSBA-GMTs signifikant niedriger, jedoch erreichten 100 % der Personen rSBA-Titer ≥ 8 für alle vier Meningokokken-Gruppen (A, C, W-135, Y) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder (2 bis 17 Jahre) mit anatomischer oder funktioneller Asplenie

In der Studie MenACWY-TT-084 wurden die Immunantworten von 43 Probanden mit anatomischer oder funktioneller Asplenie im Alter von 2 bis 17 Jahren nach zwei Dosen Nimenrix, verabreicht im Abstand von 2 Monaten, mit denen von 43 Proban-

Tabelle 12: rSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Jugendlichen im Alter von 11–17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18–55 Jahren (Studien MenACWY-TT-035/036)

Meningo- kokken- Gruppe	Impfstoff- gruppe	Studie MenACWY-TT-036 (11–17 Jahre) ⁽¹⁾			Studie MenACWY-TT-035 (18–55 Jahre) ⁽¹⁾		
		N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	553	85,4 % (82,1; 88,2)	5.928 (5.557; 6.324)	743	80,1 % (77,0; 82,9)	3.625 (3.372; 3.897)
	ACWY-PS- Impfstoff	191	77,5 % (70,9; 83,2)	2.947 (2.612; 3.326)	252	69,8 % (63,8; 75,4)	2.127 (1.909; 2.370)
C	Nimenrix	642	97,4 % (95,8; 98,5)	13.110 (11.939; 14.395)	849	91,5 % (89,4; 93,3)	8.866 (8.011; 9.812)
	ACWY-PS- Impfstoff	211	96,7 % (93,3; 98,7)	8.222 (6.807; 9.930)	288	92,0 % (88,3; 94,9)	7.371 (6.297; 8.628)
W-135	Nimenrix	639	96,4 % (94,6; 97,7)	8.247 (7.639; 8.903)	860	90,2 % (88,1; 92,1)	5.136 (4.699; 5.614)
	ACWY-PS- Impfstoff	216	87,5 % (82,3; 91,6)	2.633 (2.299; 3.014)	283	85,5 % (80,9; 89,4)	2.461 (2.081; 2.911)
Y	Nimenrix	657	93,8 % (91,6; 95,5)	14.086 (13.168; 15.069)	862	87,0 % (84,6; 89,2)	7.711 (7.100; 8.374)
	ACWY-PS- Impfstoff	219	78,5 % (72,5; 83,8)	5.066 (4.463; 5.751)	288	78,8 % (73,6; 83,4)	4.314 (3.782; 4.921)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten durchgeführt.

⁽¹⁾ Entnahme der Blutproben 1 Monat nach der Impfung

Immunantwort definiert als Anteil an Probanden mit:

- rSBA-Titer ≥ 32 für zu Beginn seronegative Probanden (d. h. rSBA-Titer < 8 vor der Impfung)
- mindestens 4-fachem Anstieg der rSBA-Titer nach der Impfung im Vergleich zu vor der Impfung für zu Beginn seropositive Probanden (d. h. rSBA-Titer ≥ 8 vor der Impfung)

* rSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Tabelle 13: rSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Jugendlichen im Alter von 11–17 Jahren, Persistenz bis 10 Jahre und nach Auffrischung 10 Jahre nach der ersten Impfung (Studien MenACWY-TT-036/043/101)

Meningo- kokken- Gruppe	Zeitpunkt	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Monat 1 ⁽¹⁾	674	100 % (99,5; 100)	5.929 (5.557; 6.324)	224	99,6 % (97,5; 100)	2.947 (2.612; 3.326)
	Jahr 3 ⁽²⁾	449	92,9 % (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7 % (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Jahr 5 ⁽²⁾	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 % (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	162	85,2 % (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4 % (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(nach Auffrischung) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	3.760 (3.268; 4.326)	51	100 % (93,0; 100)	2.956 (2.041; 4.282)
C	Monat 1 ⁽¹⁾	673	100 % (99,5; 100)	13.110 (11.939; 14.395)	224	100 % (98,4; 100)	8.222 (6.808; 9.930)
	Jahr 3 ⁽²⁾	449	91,1 % (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0 % (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Jahr 5 ⁽²⁾	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 % (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	162	90,1 % (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4 % (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(nach Auffrischung) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	8.698 (7.391; 10.235)	51	100 % (93,0; 100)	3.879 (2.715; 5.544)
W-135	Monat 1 ⁽¹⁾	678	99,9 % (99,2; 100)	8.247 (7.639; 8.903)	224	100 % (98,4; 100)	2.633 (2.299; 3.014)
	Jahr 3 ⁽²⁾	449	82,0 % (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0 % (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Jahr 5 ⁽²⁾	236	86,0 % (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9 % (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	162	71,6 % (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1 % (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(nach Auffrischung) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	11.243 (9.367; 13.496)	51	100 % (93,0; 100)	3.674 (2.354; 5.734)

Fortsetzung Tabelle 13 auf Seite 13



Fortsetzung Tabelle 13

Meningo- kokken- Gruppe	Zeitpunkt	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
Y	Monat 1 ⁽¹⁾	677	100 % (99,5; 100)	14.087 (13.168; 15.069)	224	100 % (98,4; 100)	5.066 (4.463; 5.751)
	Jahr 3 ⁽²⁾	449	93,1 % (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0 % (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Jahr 5 ⁽²⁾	236	96,6 % (93,4; 98,5)	1.000 (824; 1.214)	86	66,3 % (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	162	90,7 % (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0 % (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(nach Auffrischung) ^(3,4)	162	100 % (97,7; 100)	7.585 (6.748; 8.525)	51	98,0 % (89,6; 100)	3.296 (1.999; 5.434)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für jeden Zeitpunkt durchgeführt.

⁽¹⁾ Studie MenACWY-TT-036

⁽²⁾ Studie MenACWY-TT-043

⁽³⁾ Studie MenACWY-TT-101

⁽⁴⁾ Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 10

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich.

Tabelle 14: hSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 11–25 Jahren und Persistenz bis zu 5 Jahre nach der Impfung (Studien MenACWY-TT-052/059)

Meningo- kokken- Gruppe	Impfstoff- gruppe	Zeitpunkt	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	356	82,0 % (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Jahr 1 ⁽²⁾	350	29,1 % (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Jahr 5 ⁽²⁾	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	359	96,1 % (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
		Jahr 1 ⁽²⁾	336	94,9 % (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Jahr 5 ⁽²⁾	140	92,9 % (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	334	91,0 % (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Jahr 1 ⁽²⁾	327	98,5 % (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Jahr 5 ⁽²⁾	138	87,0 % (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	Nimenrix	Monat 1 ⁽¹⁾	364	95,1 % (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Jahr 1 ⁽²⁾	356	97,8 % (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
		Jahr 5 ⁽²⁾	142	94,4 % (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der für jeden Zeitpunkt angepassten ATP-Kohorte für Persistenz durchgeführt.

⁽¹⁾ Studie MenACWY-TT-052

⁽²⁾ Studie MenACWY-TT-059

* hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

den im gleichen Alter mit normaler Milzfunktion verglichen. Einen Monat nach der ersten Impfdosis und 1 Monat nach der zweiten Impfdosis erreichte ein etwa gleichgroßer Anteil der Probanden rSBA-Titer ≥ 8 und ≥ 128 und hSBA-Titer ≥ 4 und ≥ 8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur lokalen Verträglichkeit, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Entwicklungs-/ Reproduktionstoxizität und Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Saccharose

Trometamol

Lösungsmittel:

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Rekonstitution:

Nach der Rekonstitution sollte der Impfstoff sofort verwendet werden. Obwohl eine verzögerte Verwendung nicht empfohlen wird, konnte für den gelösten Impfstoff eine Stabilität für 8 Stunden bei 30 °C gezeigt werden. Nach Ablauf dieser 8 Stunden darf der rekonstituierte Impfstoff nicht mehr verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit einem Stopfen (Butylgummi). Packungsgrößen zu 1 und 10 mit oder ohne Nadeln/ Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tabelle 15: rSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 11–55 Jahren, Persistenz bis 10 Jahre und nach Auffrischung 10 Jahre nach der ersten Impfung (Studien MenACWY-TT-015/020/099)

Meningo- kokken- Gruppe	Zeitpunkt	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Monat 1 ⁽¹⁾	323	100 % (98,9; 100)	4.945 (4.452; 5.493)	112	100 % (96,8; 100)	2.190 (1.858; 2.582)
	Jahr 4 ⁽²⁾	43	95,3 % (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	Jahr 5 ⁽²⁾	51	84,3 % (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9 % (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	155	78,1 % (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2 % (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(nach Auffrischung) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	4.060 (3.384; 4.870)	52	100 % (93,2; 100)	3.585 (2.751; 4.672)
C	Monat 1 ⁽¹⁾	341	99,7 % (98,4; 100)	10.074 (8.700; 11.665)	114	100 % (96,8; 100)	6.546 (5.048; 8.488)
	Jahr 4 ⁽²⁾	43	76,7 % (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2 % (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	Jahr 5 ⁽²⁾	51	72,5 % (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9 % (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	154	90,9 % (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5 % (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(nach Auffrischung) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	13.824 (10.840; 17.629)	52	98,1 % (89,7; 100)	3.444 (1.999; 5.936)
W-135	Monat 1 ⁽¹⁾	340	99,7 % (98,4; 100)	8.577 (7.615; 9.660)	114	100 % (96,8; 100)	2.970 (2.439; 3.615)
	Jahr 4 ⁽²⁾	43	90,7 % (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6 % (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	Jahr 5 ⁽²⁾	51	86,3 % (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6 % (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	154	71,4 % (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2 % (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(nach Auffrischung) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	23.431 (17.351; 31.641)	52	98,1 % (89,7; 100)	5.793 (3.586; 9.357)
Y	Monat 1 ⁽¹⁾	340	100 % (98,9; 100)	10.315 (9.317; 11.420)	114	100 % (96,8; 100)	4.574 (3.864; 5.414)
	Jahr 4 ⁽²⁾	43	86,0 % (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1 % (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	Jahr 5 ⁽²⁾	51	92,2 % (81,1; 97,8)	770 (439; 1.351)	19	63,2 % (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	Jahr 10 ⁽³⁾ (vor Auffrischung)	154	86,4 % (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5 % (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(nach Auffrischung) ^(3,4)	155	100 % (97,6; 100)	8.958 (7.602; 10.558)	52	100 % (93,2; 100)	5.138 (3.528; 7.482)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten für die Zeitpunkte 1 Monat und 5 Jahre nach der Impfung und in der ATP-Kohorte bei Auffrischung durchgeführt.

⁽¹⁾ Studie MenACWY-TT-015

⁽²⁾ Studie MenACWY-TT-020

⁽³⁾ Studie MenACWY-TT-099

⁽⁴⁾ Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischungsdosis in Jahr 10

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung für die Rekonstitution des Impfstoffes mit dem Lösungsmittel in einer Fertigspritze

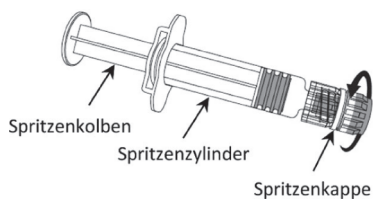
Nimenrix wird rekonstituiert, indem man der Durchstechflasche mit dem darin ent-

haltenen Pulver den gesamten Inhalt der Fertigspritze zusetzt.

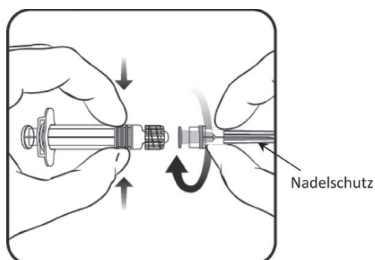
Um die Nadel an der Spritze zu befestigen, siehe bitte untenstehendes Bild. Die mit Nimenrix zur Verfügung gestellte Spritze kann sich jedoch etwas von der im Bild beschriebenen Spritze unterscheiden (ohne

Schraubgewinde). In diesem Fall sollte die Nadel ohne Verschrauben befestigt werden.

1. Halten Sie den Spritzenzylinder in einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Kolben zu halten), drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



- Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt (siehe Bild).



- Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.
- Geben Sie das Lösungsmittel zu dem Pulver. Die Mischung ist gründlich zu schütteln bis das Pulver vollständig gelöst ist.

Der rekonstituierte Impfstoff ist eine klare, farblose Lösung.

Der rekonstituierte Impfstoff ist vor der Verabreichung per Augenschein auf Fremdpartikel und/ oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Nach der Rekonstitution sollte der Impfstoff sofort verwendet werden.

Zur Verabreichung des Impfstoffes sollte eine neue Nadel/ Kanüle verwendet werden.

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/767/001
EU/1/12/767/002
EU/1/12/767/003
EU/1/12/767/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. April 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel (ohne Nadel) **N 1**
10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Fertigspritzen mit Lösungsmittel (ohne Nadeln) **N 2**

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel (mit 2 Nadeln)

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

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

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prevenar 13[®] Injektionssuspension
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugat-
impfstoff (13-valent, 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 Impfpfehlungen 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 Impfschritte 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.

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

Prevenar 13 enthält dieselben 7 Serotypen wie Prevenar und verwendet dasselbe Trägerprotein CRM₁₉₇. Säuglinge und Kinder, bei denen die Impfschritte mit Prevenar be-

gonnen wurde, können zu jedem beliebigen Impftermin auf Prevenar 13 umgestellt werden.

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

Kleinkinder, die als vollständig mit Prevenar (7-valent) immunisiert gelten, sollten 1 Dosis von 0,5 ml Prevenar 13 erhalten, um eine Immunantwort auf die 6 zusätzlichen Serotypen auszulösen. Diese Prevenar-13-Dosis sollte frühestens 8 Wochen nach der letzten Impfung mit Prevenar (7-valent) 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 (7-valent) 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 23-valenten 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,

Prevenar 13[®] Injektionssuspension



die an einer schweren akuten fiebrigen Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Bei einer leichten Infektion, z. B. einer Erkältung, sollte die Impfung jedoch nicht verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen 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 7-valente 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 Prevenar-13-Grundimmunisierung erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs ersetzt nicht die Anwendung von 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffen bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit Erkrankungen, durch die sie ein höheres Risiko einer invasiven Erkrankung durch *Streptococcus pneumoniae* haben (wie Sichelzellerkrankung, Asplenie, HIV-Infektion, chronische Erkrankungen oder Störungen des Immunsystems). Wann immer empfohlen, sollten Risikokinder ab einem Alter von 24 Monaten, die bereits mit Prevenar 13 geimpft wurden, den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten. Der Zeitabstand zwischen dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 13) und dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff sollte mindestens 8 Wochen betragen. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, ob die Gabe eines 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs an ungeimpfte Kinder oder an Kinder, die mit Prevenar 13 geimpft wurden, zu einer reduzierten Immunantwort gegenüber weiteren Prevenar-13-Dosen führen könnte.

Das mögliche Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer 48 bis 72 Stunden dauernden respiratorischen Überwachung sollte erwogen werden, wenn die Grundimmunisierung an 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 7-valentem Prevenar und Infanrix hexa (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhte Meldehäufigkeiten von Krampfanfällen (mit oder ohne Fieber) und hypoton-hyporesponsiver Episode (HHE) wurden bei gleichzeitiger Verabrei-

chung 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-Antigenen.

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 al-



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

leiniger 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 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff wurde nicht untersucht. In klinischen Studien, in denen Prevenar 13 ein Jahr nach 23-valentem 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 13-valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff bei Schwangeren vor. Deshalb sollte eine Anwendung von Prevenar 13 während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 13-valenter 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 vermehrte 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 7-valentes 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 7-valentes 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 $> 39^\circ\text{C}$; 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

Prevenar 13[®] Injektionssuspension



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

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Telefon: +49 6 10 37 70
Telefax: +49 61 03 77 12 34
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

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 Ta-

bele 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 Prevenar-13-Empfänger mit einem Serum-IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 98,2 % (Studie 006) bzw. 63,5 % (Studie 004).

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

Prevenar 13[®] Injektionssuspension

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

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

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

Serotypen einschließlich 6B und 23F in den Prevenar- und Prevenar-13-Studienarmen nach der Grundimmunisierung im Alter von 2 und 4 Monaten und nach der Boosterdosis im Alter von 12 Monaten vergleichbar. Bei den Prevenar-13-Empfängern betrug der Anteil der Responder mit einem OPA-Titer $\geq 1:8$ nach der Säuglings-Impfserie mindestens 87 % und mindestens 93 % nach der Boosterdosis. Die geometrischen Mittelwerte der Titer für die Serotypen 1, 3 und 5 waren niedriger als die jeweiligen Titer für die anderen zusätzlichen Serotypen; die klinische Relevanz dieses 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 Antikörperkonzentrationen, 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 7-valenten 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; Spannweite 26 bis 36 Wochen) und mit etwa 100 termingerecht geborenen Säuglingen verglichen (mittleres EGA 39 Wochen; Spannweite 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 Pneumokok-

ken-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 (7-valent) immunisiert wurden

Nach Gabe einer Einzeldosis Prevenar 13 an Kinder (12 bis 59 Monate), die als vollständig mit Prevenar (7-valent) 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 (7-valent) 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 Pneumo-



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

kokken-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 Boosterimp-

fung 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).

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 Einfüh-

rung 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 Patien-

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 $p = 0,002$

Prevenar 13[®] Injektionssuspension



ten 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 (7-valent) 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 (7-valent) 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 (7-valenter Impfstoff) bei Säuglingen und Kindern

Die Wirksamkeit von 7-valentem 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).

Effektivität von Prevenar (7-valent)

Die Effektivität (direkte und indirekte Wirkung) von 7-valentem Prevenar gegen Pneumokokken-Erkrankungen wurde sowohl in Grundimmunisierungsprogrammen mit 3 Dosen als auch mit 2 Dosen, jeweils

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten von 7-valentem Prevenar¹

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

¹ „per protocol“

² „Vaccine efficacy“

³ Oktober 1995 bis 20. April 1999

⁴ Oktober 1995 bis 30. April 1998

Tabelle 4: Zusammenfassung der Effektivitätsdaten von 7-valentem Prevenar bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen

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

¹ Kinder < 2 Jahren. Berechnete Impfstoffeffektivität Stand Juni 2008 (Broome-Methode)

² Daten von 2005

³ Daten von 2004

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

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 Serotypspezifischen Effektivität bei Verabreichung von 2 Dosen im Alter unter 1 Jahr in Großbritannien bei 66 % (-29, 91 %) und 100 % (25, 100 %) für die Serotypen 6B bzw. 23F.

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 Beobachtungsana-



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

lysen dieser Art können zwar nicht die direkte Ursache und Wirkung ermittelt werden, diese Ergebnisse lassen aber darauf schließen, dass Prevenar eine wichtige Rolle bei der Reduzierung der Krankheitslast durch Schleimhautrekrankungen (AOM und Pneumonie) in der Zielpopulation spielt.

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

Merkmale 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).

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).

Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen ab 18 Jahre und älteren Personen

Bei Erwachsenen wurde kein mit einer Schutzwirkung assoziierter Antikörpergrenzwert der Konzentration der Serotyp-

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

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 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 x 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 x Dauer)).

Prevenar 13[®] Injektionssuspension



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 23-valentem 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 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

In einer direkten Vergleichsstudie (Head-to-Head-Studie), die mit Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren durchgeführt wurde, erhielten die Teilnehmer entweder 1 Einzeldosis Prevenar 13 oder 1 Einzeldosis von 23-valentem 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 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff und bei 50-bis 59-Jährigen nach Gabe 1 Einzeldosis Prevenar 13.

Bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren waren für die 12 in beiden Impfstoffen gemeinsam vorkommenden Serotypen die OPA-GMTs bei Prevenar 13 den OPA-GMTs bei dem 23-valenten 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 Prevenar-13-Antworten bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren nicht unterlegen. Für 9 Serotypen waren die Immunantworten abhängig vom Alter, wobei Erwachsene in der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre statistisch signifikant stärkere Antworten zeigten als Erwachsene im Alter von 60 bis 64 Jahren. Bei allen Erwachsenen \geq 50 Jahre, die 1 Einzeldosis Prevenar 13 erhielten, waren die OPA-Titer für Serotyp 6A signifikant höher als bei Erwachsenen \geq 60 Jahre, die 1 Einzeldosis des 23-valenten 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.

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 11

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

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren waren die OPA-GMTs für alle 13 Serotypen in Prevenar 13 dem Prevenar-13-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.

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 PPSV23,	
	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)	60–64 Jahre	(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.



Prevenar 13[®] Injektionssuspension

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

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}

Serotyp	18–49 Jahre n = 836–866	60–64 Jahre n = 359–404	18–49 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre	
	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.

Siehe unten stehende Tabelle

Zuvor mit 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

Ein Vergleich der Immunantworten auf Prevenar 13 und 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erfolgte in einer Head-to-Head-Studie mit Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, die 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 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff gegeben wurde.

Bei Erwachsenen, die mindestens 5 Jahre vor der klinischen Studie mit dem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, waren für die 12 in beiden Impfstoffen gemeinsam vorkommenden Serotypen die OPA-GMTs bei Prevenar 13 den Antworten auf den 23-valenten 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 23-valentem 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 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff ge-

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

impft 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.

Siehe unten stehende Tabelle auf Seite 12

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 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs geimpft worden waren, 2 Dosen Prevenar 13 im Abstand von 6 Monaten. 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. 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 (7-valent): Kinder mit Sichelzellerkrankheit

Die Immunogenität von Prevenar wurde in einer offenen, multizentrischen Studie bei 49 Säuglingen mit Sichelzellerkrankheit untersucht. Die Kinder wurden mit Prevenar geimpft (3 Dosen im Abstand von 1 Monat ab einem Alter von 2 Monaten), wobei 46 dieser Kinder zusätzlich im Alter von 15 bis 18 Monaten einen 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhielten. Nach der Grundimmunisierung hatten 95,6 % der Probanden Antikörperspiegel von mindestens 0,35 $\mu\text{g/ml}$ 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

Prevenar 13[®] Injektionssuspension

Tabelle 9: OPA-GMTs bei mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpften Erwachsenen im Alter von ≥ 70 Jahren, denen entweder Prevenar 13 oder 23-valenter 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.

Dosen Prevenar 13. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde anschließend 1 Einzeldosis des 23-valenten 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 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpfte Erwachsene

HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre mit CD4 ≥ 200 Zellen/ μ l (Mittelwert 609,1 Zellen/ μ l) 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 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, erhielten 3 Dosen Prevenar 13, und zwar zu Studienbeginn sowie 6 Monate und 12 Monate nach der 1. Prevenar-13-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 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. In der Studie hatten 162 Probanden zuvor 1 Dosis des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs erhalten, 143 Probanden 2 Dosen und 26 Probanden hatten mehr als 2 Dosen 23-valenten Polysaccharidimpfstoff erhalten. Probanden, die zuvor 1 oder mehrere Dosen 23-valenten 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 23-valenten 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

Adjuvanzen 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.

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



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

November 2020

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Fertigspritze mit Injektionsnadel N 1
10 Fertigspritzen N 2
50 Fertigspritzen

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Fertigspritze mit Injektionsnadel

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

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

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trumenba Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Meningokokken-Gruppe B-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Neisseria meningitidis
Serogruppe B fHbp Unterfamilie A^{1,2,3} 60 Mikrogramm

Neisseria meningitidis
Serogruppe B fHbp Unterfamilie B^{1,2,3} 60 Mikrogramm

¹ rekombinantes lipidisiertes fHbp (Faktor H-bindendes Protein)

² hergestellt in *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie

³ adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,25 mg Aluminium pro Dosis)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Weiße, flüssige Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trumenba wird angewendet zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 10 Jahren zur Prävention von invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B.

Siehe Abschnitt 5.1 bezüglich Informationen zur Immunantwort gegenüber speziellen Stämmen der Serogruppe B.

Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

2 Dosen: (je 0,5 ml), die im Abstand von 6 Monaten verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

3 Dosen: 2 Dosen (je 0,5 ml), die im Abstand von mindestens 1 Monat verabreicht werden, gefolgt von einer 3. Dosis mindestens 4 Monate nach der 2. Dosis (siehe Abschnitt 5.1).

Auffrischungsimpfung

Nach beiden Dosierungsschemata sollte für Personen mit fortbestehendem Risiko einer invasiven Meningokokken-Erkrankung eine Auffrischungsimpfung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Andere pädiatrische Gruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trumenba bei Kindern unter 10 Jahren wurden nicht nachgewiesen. Aktuell verfügbare Daten zu Kindern im Alter von 1 bis 9 Jahren werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden, da die Daten begrenzt sind.

Art der Anwendung

Nur zur intramuskulären Injektion. Die bevorzugte Injektionsstelle ist der Deltamuskel des Oberarms.

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit von Trumenba mit anderen Impfstoffen gegen Meningokokken der Gruppe B vor, um die Impfserie abzuschließen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargebezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs sollten jederzeit geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Wie bei anderen injizierbaren Impfstoffen kann bei der Verabreichung von Trumenba eine Synkope (Ohnmacht) auftreten. Um Verletzungen infolge einer Ohnmacht zu vermeiden, sollten entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Bei Personen, die unter einer akuten, schweren fieberigen Erkrankung leiden, sollte die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Bei leichten Infekten, beispielsweise bei einer Erkältung, braucht die Impfung jedoch nicht verschoben zu werden.

Nicht intravenös, intradermal oder subkutan injizieren.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, darf Trumenba nur dann verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko einer Injektion deutlich überwiegt.

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C5- oder C3-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit Trumenba entwickeln.

Wie bei allen Impfstoffen sind auch nach einer Impfung mit Trumenba möglicherweise nicht alle Geimpften geschützt.

Grenzen klinischer Studien

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trumenba bei immungeschwächten Personen vor. Bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer immunsuppressiven Therapie, kann die Immunantwort auf Trumenba vermindert sein.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Trumenba bei Personen im Alter von 40 bis 65 Jahren und keine Daten zur Anwendung von Trumenba bei Personen über 65 Jahren vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Trumenba kann gleichzeitig mit jedem der folgenden Impfstoffe verabreicht werden: Impfstoff mit Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid (reduzierter Antigengehalt), Pertussis (azellulär) und inaktiviertem Poliovirus (Tdap-IPV); quadrivalenter Impfstoff gegen humane Papillomaviren (HPV4); Meningokokken-Serogruppen A, C, W, Y-Konjugatimpfstoff (MenACWY); Impfstoff mit Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid (reduzierter Antigengehalt) und Pertussis (azellulär, adsorbiert) (Tdap).

Bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Impfstoffen muss Trumenba an einer separaten Injektionsstelle verabreicht werden.

Trumenba darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Trumenba bei Schwangeren vor. Das potenzielle Risiko für Schwangere ist unbekannt. Die Impfung sollte jedoch nicht vorenthalten werden, wenn ein deutliches Risiko einer Meningokokkeninfektion besteht.

Bei weiblichen Kaninchen durchgeführte Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität oder eine Schädigung des Fötus aufgrund von Trumenba.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trumenba in die Muttermilch übergeht. Trumenba darf nur während der Stillzeit angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Trumenba wurde nicht hinsichtlich der Beeinträchtigung der männlichen Fertilität untersucht.

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

Trumenba hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf einer Analyse von über 15.500 Studienteilnehmern (im Alter von 1 Jahr und älter), die in abgeschlossenen klinischen Studien mit mindestens einer Dosis Trumenba geimpft wurden.

Bei mehr als 15.000 untersuchten Personen im Alter von ≥ 10 Jahren waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Schüttelfrost sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle.

Die nach der Auffrischungsimpfung bei 301 Patienten im Alter von 15 bis 23 Jahren aufgetretenen Nebenwirkungen waren ähnlich den Nebenwirkungen, die während der Grundimmunisierung mit Trumenba ungefähr 4 Jahre zuvor auftraten.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien von Teilnehmern im Alter von 10 Jahren und älter berichteten Nebenwirkungen werden nach abnehmender Häufigkeit und abnehmendem Schweregrad aufgeführt:

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 ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Allergische Reaktionen*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö; Übelkeit
Häufig: Erbrechen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskelschmerzen (Myalgie); Gelenkschmerzen (Arthralgie)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schüttelfrost; Müdigkeit; Rötung (Erythem), Schwellung (Induration) und Schmerzen an der Injektionsstelle
Häufig: Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ (Pyrexie)

* Dies gilt als eine Nebenwirkung von Trumenba, die nach der Markteinführung berichtet wurde. Da diese Nebenwirkung aus der Spontanberichterstattung stammt, konnte die Häufigkeit nicht bestimmt werden, weshalb sie als nicht bekannt betrachtet wird.

In einer Studie mit 220 Kleinkindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren traten die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „sehr häufig“ ($\geq 1/10$) auf: Benommenheit, Reizbarkeit (Unruhe), Appetitlosigkeit oder verminderter Appetit, Fieber sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle.

In einer Studie mit 294 Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren traten die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „sehr häufig“ ($\geq 1/10$) auf: Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Fieber, Müdigkeit sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle.

In klinischen Studien trat Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) desto häufiger auf, je jünger die Teilnehmer waren. Von den Teilnehmern im Alter von 1 bis < 2 Jahren hatten 37,3% Fieber, von den Teilnehmern im Alter von 2 bis 9 Jahren hatten 24,5% Fieber, von den Teilnehmern im Alter von 10 bis 18 Jahren hatten 9,8% Fieber und von den Teilnehmern im Alter von 18 bis 25 Jahren hatten 4,4% Fieber. Die Fieberreaktion nach der Impfung folgte einem vorhersehbaren Verlaufsmuster: Das Fieber trat innerhalb von 2 bis 4 Tagen auf, hielt 1 Tag lang an und war leicht bis mittelschwer. Rate und Schweregrad des Fiebers nahmen tendenziell mit den nachfolgenden Trumenba-Impfungen ab.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Telefon: +49 6 10 37 70
Telefax: +49 61 03 77 12 34
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Im Fall einer Überdosierung wird die Überwachung der Vital-

funktionen und, falls erforderlich, eine symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe;
ATC-Code: J07AH09

Wirkmechanismus

Trumenba ist ein Impfstoff, der aus zwei rekombinanten, lipidierten Varianten des Faktor H-bindenden Proteins (fHbp) besteht. fHbp befindet sich an der Oberfläche von Meningokokken-Bakterien und ist für die Bakterien essentiell, um die Immunabwehr des Wirts zu umgehen. fHbp-Varianten lassen sich in zwei immunologisch unterschiedliche Unterfamilien, A und B, unterteilen, und über 96% der Meningokokken-Isolate der Serogruppe B in Europa exprimieren fHbp-Varianten dieser beiden Unterfamilien auf der Bakterienoberfläche.

Die Immunisierung mit Trumenba, das von beiden Unterfamilien A und B jeweils eine fHbp-Variante enthält, soll die Produktion bakterizider Antikörper stimulieren, die das von Meningokokken exprimierte fHbp erkennen. Der Meningococcal Antigen Surface Expression (Oberflächenexpression von Meningokokken-Antigenen; MEASURE)-Assay wurde entwickelt, um den Grad der fHbp-Oberflächenexpression mit der Abtötung von Meningokokken-Stämmen der Gruppe B in Serum-Bakterizidie-Tests mit humanem Komplement (human serum bactericidal assays, hSBAs) in Beziehung zu setzen. Eine Untersuchung von mehr als 2.150 verschiedenen Isolaten invasiver Meningokokken der Serogruppe B, die im Zeitraum 2000 bis 2014 in 7 europäischen Ländern, den USA und Kanada gesammelt wurden, zeigte, dass über 91% aller Isolate von Meningokokken der Serogruppe B ausreichende Mengen fHbp exprimierten, um von der bakteriziden Abtötung durch impfstoffinduzierte Antikörper erfasst werden zu können.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Trumenba wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht. Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde durch den Nachweis der Induktion von bakteriziden Serum-Antikörperantworten auf vier Meningokokken-Teststämme der Serogruppe B abgeleitet (siehe Abschnitt „Immunogenität“). Die vier Teststämme exprimieren fHbp-Varianten, welche die zwei Unterfamilien (A und B) vertreten, und sind zusammengenommen repräsentativ für Meningokokken-Stämme der Serogruppe B, die eine invasive Erkrankung verursachen.

Immunogenität

Der Schutz gegen eine invasive Meningokokken-Erkrankung wird durch bakterizide Antikörper im Serum vermittelt, die gegen Antigene auf der Bakterienoberfläche gerichtet sind. Bakterizide Antikörper bewirken zusammen mit humanem Komplement die Abtötung von Meningokokken. Dieser Prozess wird *in vitro* mit hSBA für Meningokokken der Serogruppe B gemessen. Es wird angenommen, dass bei einem hSBA-Titer von mindestens 1:4 ein Schutz gegen eine Meningokokken-Erkrankung besteht. Im Rahmen der Immunogenitätsanalyse für Trumenba wurde je nach hSBA-Stamm als



Immunantwort ein hSBA-Titer von mindestens 1:8 oder 1:16 definiert. Ein 4-facher Anstieg des hSBA-Titers für jeden der 4 primären Meningokokken-Teststämme der Serogruppe B war wie folgt definiert: (1) Bei Studienteilnehmern mit einem hSBA-Titer von $< 1:4$ bei Studienbeginn war eine 4-fache Immunantwort definiert als ein hSBA-Titer von $\geq 1:16$. (2) Bei Studienteilnehmern mit einem hSBA-Titer von $\geq 1:4$ bei Studienbeginn war eine 4-fache Immunantwort definiert als ein hSBA-Titer von mindestens dem 4-Fachen der unteren Bestimmungsgrenze oder mindestens dem 4-Fachen des Titers bei Studienbeginn, je nachdem welcher Wert höher war. Eine kombinierte Immunantwort war definiert als eine Antwort auf alle 4 hSBA-Stämme in Kombination.

Immunogenität bei Personen im Alter von 10 Jahren und älter

Untersuchungen zur Immunogenität von Trumenba erfolgten nach 2 bzw. 3 Impfungen bei Personen im Alter von 11 bis 18 Jahren in Europa (Studie B1971012) und nach 3 Impfungen bei Personen im Alter von 10 bis 25 Jahren weltweit (Studien B1971009 und B1971016).

In Studie B1971012 wurde Trumenba gemäß folgenden Impfschemata verabreicht: Gruppe 1 (Monate 0, 1 und 6); Gruppe 2 (Monate 0, 2 und 6); Gruppe 3 (Monate 0 und 6); Gruppe 4 (Monate 0 und 2); Gruppe 5 (Monate 0 und 4). Von den 1.713 randomisierten Studienteilnehmern waren 427 in Gruppe 1, 430 in Gruppe 2, 427 in Gruppe 3, 286 in Gruppe 4 und 143 in Gruppe 5. Alle Studienteilnehmer erhielten im Rahmen der Studie 4 Injektionen, und zwar entweder 2 oder 3 Dosen Trumenba und 1 oder 2 Dosen Kochsalzlösung. Die in den Gruppen 1, 2 und 3 nach der zweiten oder dritten Dosis beobachteten hSBA-Antworten sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Bei der zweiten und dritten Dosis wurde das Serum ca. 1 Monat nach der Impfung entnommen.

Studie B1971009 war eine randomisierte, wirkstoffkontrollierte, beobachterblinde, multizentrische Studie der Phase 3, in der die Studienteilnehmer im Alter von 10 bis 18 Jahren 1 von 3 Chargen (Gruppen 1, 2 und 3) von Trumenba oder die Verumkontrolle, bestehend aus Hepatitis-A-Virus (HAV)-Impfstoff/ Kochsalzlösung, erhielten. Insgesamt 2.693 Studienteilnehmer erhielten mindestens 1 Dosis Trumenba, und 897 erhielten mindestens 1 Dosis HAV-Impfstoff/ Kochsalzlösung. In der Studie wurden die Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Herstellbarkeit von 3 Chargen Trumenba beurteilt, das gemäß einem Impfschema mit Impfung in Monat 0, 2 und 6 verabreicht wurde. Die in Gruppe 1 nach der dritten Dosis beobachteten hSBA-Antworten sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. Die Ergebnisse aus den Gruppen 2 und 3 sind nicht dargestellt, da nur zwei repräsentative Stämme untersucht wurden. In den Gruppen 2 und 3 wurden ähnliche Ergebnisse wie in Gruppe 1 beobachtet.

Studie B1971016 war eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde, multizentrische Studie der Phase 3, in der

die Studienteilnehmer im Alter von 18 bis 25 Jahren zwei Gruppen im Verhältnis 3:1 (Gruppe 1: Gruppe 2) zugeteilt wurden. Gruppe 1 erhielt Trumenba in den Monaten 0, 2 und 6. Gruppe 2 erhielt Kochsalzlösung in den Monaten 0, 2 und 6. Insgesamt erhielten 2.471 Studienteilnehmer Trumenba und 822 erhielten Kochsalzlösung. Die in den Gruppen 1 und 2 nach der dritten Dosis beobachteten hSBA-Antworten sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Das Serum wurde ca. 1 Monat nach der Impfung entnommen.

In den Studien B1971009 und B1971016 wurde der Anteil der Teilnehmer, die nach drei Dosen Trumenba, verabreicht gemäß einem 0-, 2- und 6-Monats-Impfschema, einen definierten hSBA-Titer erreichten, gegenüber einer Reihe von 10 zusätzlichen Stämmen getestet, von denen alle unterschiedliche fHbp-Varianten exprimierten (Tabelle 5). Diese zusätzlichen hSBAs untermauern und erweitern die Breite der Impfstoffabdeckung, die bereits durch die 4 repräsentativen primären Stämme gezeigt wurde (Tabellen 3 und 4).

Das Serum wurde ca. 1 Monat nach der Impfung entnommen.

Studie B1971033 war eine offene Folgestudie mit Studienteilnehmern, die zuvor an einer Primärstudie teilgenommen hatten (einschließlich Studie B1971012). Die Studienteilnehmer nahmen über einen Zeitraum von 4 Jahren Visiten zur Entnahme von Blutproben wahr und erhielten ca. 4 Jahre nach einer Grundimmunisierung mit zwei oder drei Dosen Trumenba eine einzelne Trumenba-Auffrischungsimpfung. Die hSBA-Antworten 4 Jahre nach der Grundimmunisierung und 26 Monate nach der Auffrischungsimpfung bei Studienteilnehmern, die nach der Teilnahme in Gruppe 1 (0-, 1-, 6-Monats-Impfschema), Gruppe 2 (0-, 2-, 6-Monats-Impfschema) und Gruppe 3 (0-, 6-Monats-Impfschema) der Primärstudie B1971012 aufgenommen wurden, sind in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt. Eine Antwort auf die Auffrischungsimpfung, gemessen mittels hSBA, wurde 1 Monat nach Verabreichung einer Trumenba-Dosis, welche ca. 4 Jahre nach einer Grundimmunisierung mit 2 Dosen (Gruppe 3) oder 3 Dosen (Gruppen 1 und 2) erfolgt war, beobachtet.

Immunogenität bei Personen im Alter von 1 bis 9 Jahren

Die Immunogenität von Trumenba bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 1 bis 9 Jahren (0-, 2- 6-Monats-Impfschema) wurde in zwei Phase-2-Studien untersucht. Einen Monat nach Abschluss der Impfserie zeigten 81,4% bis 100% der Teilnehmer eine Antwort auf die vier primären Meningokokken-Teststämme (definiert als hSBA $\geq 1:16$ für A22; $\geq 1:8$ für A56, B24 und B44) im Vergleich zu 0,4% bis 6,5% bei Studienbeginn.

Es liegen keine Daten zur Persistenz bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren vor. Von den Teilnehmern im Alter von 2 bis 9 Jahren zeigten 32,5%, 82,4%, 15,5% und 10,4% 6 Monate nach Abschluss der Impfserie weiterhin eine Antwort auf die primären Teststämme A22, A56, B24 bzw.

B44. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern im Alter von 1 bis 9 Jahren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trumenba eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch *N. meningitidis* der Serogruppe B gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
 Histidin
 Polysorbat 80 (E 433)
 Wasser für Injektionszwecke
 Zum Adsorbationsmittel siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Trumenba darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Die Spritzen sollten im Kühlschrank horizontal gelagert werden, um die für das Wiederaufschütteln benötigte Zeit zu minimieren.
 Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Luer-Lock-Adapter aus Kunststoff, Kolbenstopfen aus Chlorbutylkautschuk und einem Spitzenverschluss aus Isopren-Brombutyl-Synthetik kautschuk mit einer starren Spitzenverschluss-Abdeckung aus Kunststoff mit oder ohne Injektionsnadel. Der Spitzenverschluss und der Kolbenstopfen der Fertigspritze werden nicht aus Naturlatex hergestellt.

Packungsgrößen mit 1, 5 und 10 Fertigspritzen mit oder ohne Injektionsnadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tabelle 1: Immunantworten bei Personen im Alter von 11 bis 18 Jahren nach Gabe von Trumenba gemäß verschiedenen 2- und 3-Dosen-Schemata (Studie B1971012)

		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
		(0, 1 und 6 Monate)		(0, 2 und 6 Monate)		(0 und 6 Monate)	
		N	% (95% KI)	N	% (95% KI)	N	% (95% KI)
hSBA-Stamm (fHbp-Variante)							
Dosis							
PMB80 (A22)	% hSBA ≥ 1:16						
	Dosis 2	351	73,5 (68,6; 78,0)	344	88,1 (84,2; 91,3)	369	93,2 (90,2; 95,6)
	Dosis 3	360	91,4 (88,0; 94,1)	357	95,0 (92,1; 97,0)	-	-
	≥ 4-facher Anstieg des hSBA-Titers (%)						
	Dosis 2	343	55,7 (50,3; 61,0)	336	73,8 (68,8; 78,4)	362	80,7 (76,2; 84,6)
	Dosis 3	351	78,1 (73,4; 82,3)	349	84,0 (79,7; 87,6)	-	-
PMB2001 (A56)	% hSBA ≥ 1:8						
	Dosis 2	353	96,6 (94,1; 98,2)	339	97,9 (95,8; 99,2)	370	98,4 (96,5; 99,4)
	Dosis 3	362	99,4 (98,0; 99,9)	359	98,9 (97,2; 99,7)	-	-
	≥ 4-facher Anstieg des hSBA-Titers (%)						
	Dosis 2	338	86,1 (81,9; 89,6)	327	90,5 (86,8; 93,5)	354	90,4 (86,8; 93,3)
	Dosis 3	347	93,4 (90,2; 95,8)	347	94,2 (91,2; 96,4)	-	-
PMB2948 (B24)	% hSBA ≥ 1:8						
	Dosis 2	344	62,2 (56,9; 67,4)	337	70,3 (65,1; 75,2)	359	81,1 (76,6; 85,0)
	Dosis 3	354	89,0 (85,2; 92,0)	354	88,4 (84,6; 91,6)	-	-
	≥ 4-facher Anstieg des hSBA-Titers (%)						
	Dosis 2	341	47,2 (41,8; 52,7)	333	54,1 (48,5; 59,5)	357	65,5 (60,4; 70,5)
	Dosis 3	351	74,6 (69,8; 79,1)	350	75,4 (70,6; 79,8)	-	-
PMB2707 (B44)	% hSBA ≥ 1:8						
	Dosis 2	341	54,0 (48,5; 59,3)	331	61,9 (56,5; 67,2)	356	77,5 (72,8; 81,8)
	Dosis 3	356	88,5 (84,7; 91,6)	352	86,1 (82,0; 89,5)	-	-
	≥ 4-facher Anstieg des hSBA-Titers (%)						
	Dosis 2	339	43,4 (38,0; 48,8)	328	55,2 (49,6; 60,6)	355	66,8 (61,6; 71,6)
	Dosis 3	354	82,2 (77,8; 86,0)	349	81,7 (77,2; 85,6)	-	-
Kombinierte Antwort (Antwort für alle 4 hSBA-Stämme in Kombination)							
	Vor Dosis 1	339	3,5 (1,8; 6,1)	333	2,4 (1,0; 4,7)	345	3,2 (1,6; 5,6)
	Dosis 2	308	45,1 (39,5; 50,9)	311	54,3 (48,6; 60,0)	343	73,5 (68,5; 78,1)
	Dosis 3	337	83,1 (78,6; 86,9)	345	81,7 (77,3; 85,7)	-	-

Abkürzungen: hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); fHbp = Faktor H-bindendes Protein.

Hinweis: Die untere Bestimmungsgrenze ist ein hSBA-Titer von 1:16 für PMB80 (A22) und 1:8 für PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) und PMB2707 (B44).



Tabelle 2: Immunantworten bei Personen im Alter von 11 bis 18 Jahren nach Gabe von Trumenba gemäß verschiedenen 2- und 3-Dosen-Schemata (Studie B1971012)

hSBA-Stamm (fHbp-Variante)	Dosis	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
		(0, 1 und 6 Monate)		(0, 2 und 6 Monate)		(0 und 6 Monate)	
		N	GMT (95% KI)	N	GMT (95% KI)	N	GMT (95% KI)
PMB80 (A22)	hSBA GMT						
	Dosis 2	351	29,0 (26,0; 32,5)	344	35,6 (32,2; 39,4)	369	50,6 (45,9; 55,8)
	Dosis 3	360	58,4 (52,4; 64,9)	357	58,3 (53,2; 63,9)		–
PMB2001 (A56)	hSBA GMT						
	Dosis 2	353	77,3 (68,5; 87,1)	339	94,6 (84,6; 105,7)	370	125,6 (112,6; 140,2)
	Dosis 3	362	152,9 (137,2; 170,5)	359	155,6 (140,4; 172,4)	–	–
PMB2948 (B24)	hSBA GMT						
	Dosis 2	344	13,8 (12,2; 15,6)	337	14,9 (13,2; 16,7)	359	20,6 (18,4; 23,2)
	Dosis 3	354	29,1 (25,9; 32,7)	354	25,6 (23,0; 28,5)	–	–
PMB2707 (B44)	hSBA GMT						
	Dosis 2	341	13,1 (11,3; 15,1)	331	15,5 (13,5; 17,9)	356	22,5 (19,6; 25,7)
	Dosis 3	356	40,3 (35,2; 46,1)	352	35,0 (30,6; 39,9)	–	–

Abkürzungen: GMT = geometrischer Mittelwert; hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); fHbp = Faktor H-bindendes Protein.

Tabelle 3: Immunantworten bei Personen im Alter von 10 bis 25 Jahren, 1 Monat nach der dritten Dosis Trumenba bzw. des Kontrollpräparats, verabreicht nach einem 0-, 2-, 6-Monats-Impfschema (Studie B1971009 und Studie B1971016)

hSBA-Stamm (fHbp-Variante)	Studie B1971009 (10–18 Jahre)				Studie B1971016 (18–25 Jahre)				
	Gruppe 1		Gruppe 4		Gruppe 1		Gruppe 2		
	Trumenba		HAV/ Kochsalzlösung		Trumenba		Kochsalzlösung		
	N	% (95% KI)	N	% (95% KI)	N	% (95% KI)	N	% (95% KI)	
PMB80 (A22)	% hSBA ≥ 1:16								
		1.266	97,8 (96,8; 98,5)	749	34,0 (30,7; 37,6)	1.714	93,5 (92,2; 94,6)	577	36,6 (32,6; 40,6)
	≥ 4-facher Anstieg des hSBA-Titers (%)								
	1.225	83,2 (81,0; 85,2)	730	9,6 (7,6; 12,0)	1.695	80,5 (78,6; 82,4)	568	6,3 (4,5; 8,7)	
PMB2001 (A56)	% hSBA ≥ 1:8								
		1.229	99,5 (98,9; 99,8)	363	27,5 (23,0; 32,5)	1.708	99,4 (98,9; 99,7)	552	34,2 (30,3; 38,4)
	≥ 4-facher Anstieg des hSBA-Titers (%)								
	1.128	90,2 (88,4; 91,9)	337	11,3 (8,1; 15,1)	1.642	90,0 (88,4; 91,4)	533	10,3 (7,9; 13,2)	
PMB2948 (B24)	% hSBA ≥ 1:8								
		1.250	87,1 (85,1; 88,9)	762	7,0 (5,3; 9,0)	1.702	95,1 (93,9; 96,0)	573	30,2 (26,5; 34,1)
	≥ 4-facher Anstieg des hSBA-Titers (%)								
	1.235	79,8 (77,4; 82,0)	752	2,7 (1,6; 4,1)	1.675	79,3 (77,3; 81,2)	562	5,5 (3,8; 7,7)	

Fortsetzung auf Seite 6



Fortsetzung Tabelle

hSBA-Stamm (fHbp-Variante)	Studie B1971009 (10–18 Jahre)				Studie B1971016 (18–25 Jahre)				
	Gruppe 1		Gruppe 4		Gruppe 1		Gruppe 2		
	Trumenba		HAV/ Kochsalzlösung		Trumenba		Kochsalzlösung		
	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)	
PMB2707 (B44)	% hSBA ≥ 1:8								
	1.210	89,3 (87,4; 90,9)	393	5,3 (3,3; 8,1)	1.703	87,4 (85,8; 89,0)	577	11,4 (9,0; 14,3)	
	≥ 4-facher Anstieg des hSBA-Titers (%)								
	1.203	85,9 (83,8; 87,8)	391	1,0 (0,3; 2,6)	1.696	79,6 (77,6; 81,5)	573	1,6 (0,7; 3,0)	
Kombinierte Antwort (Antwort auf alle 4 hSBA-Stämme in Kombination)									
	Vor Dosis 1	1.088	1,1 (0,6; 1,9)	354	2,0 (0,8; 4,0)	1.612	7,3 (6,0; 8,6)	541	6,1 (4,2; 8,5)
	Dosis 3	1.170	83,5 (81,3; 85,6)	353	2,8 (1,4; 5,1)	1.664	84,9 (83,1; 86,6)	535	7,5 (5,4; 10,0)

Abkürzungen: hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); fHbp = Faktor-H-bindendes Protein; HAV = Hepatitis-A-Virus-Impfstoff.
Hinweis: Die untere Bestimmungsgrenze ist ein hSBA-Titer von 1:16 für PMB80 (A22) und 1:8 für PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) und PMB2707 (B44).

Tabelle 4: Immunantworten bei Personen im Alter von 10 bis 25 Jahren, 1 Monat nach der dritten Dosis Trumenba bzw. des Kontrollpräparats, verabreicht nach einem 0-, 2-, 6-Monats-Impfschema (Studie B1971009 und Studie B1971016)

hSBA-Stamm (fHbp-Variante)	Studie B1971009 (10–18 Jahre)				Studie B1971016 (18–25 Jahre)			
	Gruppe 1		Gruppe 4		Gruppe 1		Gruppe 2	
	Trumenba		HAV/ Kochsalzlösung		Trumenba		Kochsalzlösung	
	N	GMT (95 % KI)	N	GMT (95 % KI)	N	GMT (95 % KI)	N	GMT (95 % KI)
PMB80 (A22)	1.266	86,8 (82,3; 91,5)	749	12,6 (12,0; 13,4)	1.714	74,3 (70,2; 78,6)	577	13,2 (12,4; 14,1)
PMB2001 (A56)	1.229	222,5 (210,1; 235,6)	363	8,8 (7,6; 10,1)	1.708	176,7 (167,8; 186,1)	552	9,1 (8,2; 10,1)
PMB2948 (B24)	1.250	24,1 (22,7; 25,5)	762	4,5 (4,4; 4,7)	1.702	49,5 (46,8; 52,4)	573	7,2 (6,6; 7,8)
PMB2707 (B44)	1.210	50,9 (47,0; 55,2)	393	4,4 (4,2; 4,6)	1.703	47,6 (44,2; 51,3)	577	4,8 (4,6; 5,1)

Abkürzungen: GMT = geometrischer Mittelwert; hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); fHbp = Faktor H-bindendes Protein; HAV = Hepatitis-A-Virus-Impfstoff.

Tabelle 5: Immunantworten bei Personen im Alter von 10 bis 25 Jahren auf 10 zusätzliche Stämme 1 Monat nach der dritten Dosis Trumenba, verabreicht nach einem 0-, 2-, 6-Monats-Impfschema (Studie B1971009 und Studie B1971016)

hSBA-Stamm (fHbp-Variante)	Studie B1971009		Studie B1971016	
	(10 bis 18 Jahre)		(18 bis 25 Jahre)	
	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)
	Dosis			
	% hSBA ≥ 1:8			
PMB3040 (A07)	280	96,4 (93,5; 98,3)	277	95,7 (92,6; 97,7)
PMB1672 (A15)	266	87,2 (82,6; 91,0)	279	91,8 (87,9; 94,7)
PMB3175 (A29)	278	98,6 (96,4; 99,6)	283	99,3 (97,5; 99,9)
PMB1256 (B03)	279	92,5 (88,7; 95,3)	273	86,4 (81,8; 90,3)
PMB866 (B09)	276	86,2 (81,6; 90,1)	274	77,0 (71,6; 81,9)

Fortsetzung auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle

	Studie B1971009		Studie B1971016	
	(10 bis 18 Jahre)		(18 bis 25 Jahre)	
	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)
PMB431 (B15)	281	98,2 (95,9; 99,4)	276	96,7 (93,9; 98,5)
PMB648 (B16)	278	81,7 (76,6; 86,0)	273	78,0 (72,6; 82,8)
% hSBA ≥ 1:16				
PMB3010 (A06)	280	95,7 (92,6; 97,8)	275	92,0 (88,1; 94,9)
PMB824 (A12)	277	75,1 (69,6; 80,1)	275	71,3 (65,5; 76,5)
PMB1989 (A19)	275	92,7 (89,0; 95,5)	284	95,8 (92,7; 97,8)

Abkürzungen: hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); fHbp = Faktor H-bindendes Protein.

Tabelle 6: Persistenz der Immunantwort und Antwort auf die Auffrischungsimpfung bei Personen im Alter von 11 bis 18 Jahren, die eine Grundimmunisierung mit Trumenba nach einem 0-, 1-, 6-Monats-; 0-, 2-, 6-Monats- und 0-, 6-Monats-Impfschema sowie eine Auffrischungsimpfung 4 Jahre nach der Grundimmunisierung erhalten hatten (Studie B1971033)

	Impfgruppe in der Primärstudie B1971012 (gemäß Randomisierung)						
	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		
	(0, 1 und 6 Monate)		(0, 2 und 6 Monate)		(0 und 6 Monate)		
	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)	
hSBA-Stamm (fHbp-Variante)							
Zeitpunkt							
	% hSBA ≥ 1:16						
PMB80 (A22)	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	59	89,8 (79,2; 96,2)	57	91,2 (80,7; 97,1)	61	98,4 (91,2; 100,0)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	99	41,4 (31,6; 51,8)	111	45,0 (35,6; 54,8)	113	36,3 (27,4; 45,9)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	59	49,2 (35,9; 62,5)	57	56,1 (42,4; 69,3)	61	55,7 (42,4; 68,5)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	60	96,7 (88,5; 99,6)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	58	74,1 (61,0; 84,7)	54	77,8 (64,4; 88,0)	60	80,0 (67,7; 89,2)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	34	73,5 (55,6; 87,1)	42	61,9 (45,6; 76,4)
	% hSBA ≥ 1:8						
PMB2001 (A56)	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	58	100,0 (93,8; 100,0)	57	98,2 (90,6; 100,0)	62	98,4 (91,3; 100,0)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	98	73,5 (63,6; 81,9)	109	76,1 (67,0; 83,8)	106	60,4 (50,4; 69,7)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	53	43,4 (29,8; 57,7)	55	56,4 (42,3; 69,7)	62	43,5 (31,0; 56,7)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	57	100,0 (93,7; 100,0)	56	100,0 (93,6; 100,0)	62	98,4 (91,3; 100,0)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	55	90,9 (80,0; 97,0)	55	89,1 (77,8; 95,9)	59	81,4 (69,1; 90,3)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	29	82,8 (64,2; 94,2)	40	57,5 (40,9; 73,0)

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

		Impfgruppe in der Primärstudie B1971012 (gemäß Randomisierung)					
		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
		(0, 1 und 6 Monate)		(0, 2 und 6 Monate)		(0 und 6 Monate)	
		N	% (95% KI)	N	% (95% KI)	N	% (95% KI)
hSBA-Stamm (fHbp-Variante)							
Zeitpunkt							
PMB2948 (B24)	% hSBA ≥ 1:8						
	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	59	88,1 (77,1; 95,1)	58	91,4 (81,0; 97,1)	60	85,0 (73,4; 92,9)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	98	40,8 (31,0; 51,2)	108	49,1 (39,3; 58,9)	103	36,9 (27,6; 47,0)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	59	40,7 (28,1; 54,3)	57	49,1 (35,6; 62,7)	62	40,3 (28,1; 53,6)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	58	100,0 (93,8; 100,0)	57	100,0 (93,7; 100,0)	62	96,8 (88,8; 99,6)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	58	65,5 (51,9; 77,5)	54	74,1 (60,3; 85,0)	62	77,4 (65,0; 87,1)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	33	78,8 (61,1; 91,0)	42	59,5 (43,3; 74,4)
PMB2707 (B44)	% hSBA ≥ 1:8						
	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	58	86,2 (74,6; 93,9)	57	89,5 (78,5; 96,0)	60	81,7 (69,6; 90,5)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	100	24,0 (16,0; 33,6)	111	22,5 (15,1; 31,4)	115	16,5 (10,3; 24,6)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	57	36,8 (24,4; 50,7)	57	35,1 (22,9; 48,9)	62	12,9 (5,7; 23,9)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	61	93,4 (84,1; 98,2)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	56	75,0 (61,6; 85,6)	53	81,1 (68,0; 90,6)	61	59,0 (45,7; 71,4)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	33	66,7 (48,2; 82,0)	43	62,8 (46,7; 77,0)
Kombinierte Antwort (Antwort auf alle 4 hSBA-Stämme in Kombination)							
	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	57	80,7 (68,1; 90,0)	55	87,3 (75,5; 94,7)	57	77,2 (64,2; 87,3)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	55	10,9 (4,1; 22,2)	51	13,7 (5,7; 26,3)	49	20,4 (10,2; 34,3)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	51	19,6 (9,8; 33,1)	53	30,2 (18,3; 44,3)	61	9,8 (3,7; 20,2)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	56	100,0 (93,6; 100,0)	55	100,0 (93,5; 100,0)	59	91,5 (81,3; 97,2)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	53	52,8 (38,6; 66,7)	48	64,6 (49,5; 77,8)	57	61,4 (47,6; 74,0)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	27	48,1 (28,7; 68,1)	36	44,4 (27,9; 61,9)

Abkürzungen: hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); fHbp = Faktor H-bindendes Protein; NB = nicht bewertet (kein Follow-up der Teilnehmer über 12 Monate nach der Auffrischungsimpfung hinaus).
Hinweis: Die untere Bestimmungsgrenze ist ein hSBA-Titer von 1:16 für PMB80 (A22) und 1:8 für PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) und PMB2707 (B44).

Die Serumproben wurden für alle Zeitpunkte gleichzeitig in derselben Serologie-Kampagne analysiert, außer für den Zeitpunkt 12 Monate nach der Grundimmunisierung, hier stammen die Ergebnisse aus der Zwischenanalyse.



Tabelle 7: Persistenz der Immunantwort und Antwort auf die Auffrischungsimpfung bei Personen im Alter von 11 bis 18 Jahren, die eine Grundimmunisierung mit Trumenba nach einem 0-, 1-, 6-Monats-; 0-, 2-, 6-Monats- und 0-, 6-Monats-Impfschema sowie eine Auffrischungsimpfung 4 Jahre nach der Grundimmunisierung erhalten hatten (Studie B1971033)

		Impfgruppe in der Primärstudie B1971012 (gemäß Randomisierung)					
		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
		(0, 1 und 6 Monate)		(0, 2 und 6 Monate)		(0 und 6 Monate)	
		N	GMT (95 % KI)	N	GMT (95 % KI)	N	GMT (95 % KI)
hSBA-Stamm (fHbp-Variante)							
Zeitpunkt							
PMB80 (A22)	hSBA GMT						
	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	59	53,0 (40,4; 69,6)	57	59,5 (45,5; 77,8)	61	55,8 (46,2; 67,4)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	99	14,9 (12,6; 17,7)	111	15,8 (13,4; 18,6)	113	15,6 (13,0; 18,8)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	59	16,6 (13,0; 21,1)	57	20,7 (15,6; 27,4)	61	16,6 (13,4; 20,5)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	59	126,5 (102,7; 155,8)	58	176,7 (137,8; 226,7)	60	142,0 (102,9; 196,1)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	58	33,6 (24,5; 46,1)	54	44,1 (31,2; 62,4)	60	31,6 (23,5; 42,5)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	34	34,7 (23,0; 52,4)	42	27,1 (18,6; 39,6)
PMB2001 (A56)	hSBA GMT						
	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	58	158,7 (121,5; 207,3)	57	191,2 (145,8; 250,8)	62	143,1 (109,6; 187,0)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	98	25,7 (19,4; 34,0)	109	27,3 (21,0; 35,4)	106	18,5 (13,8; 24,7)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	53	10,7 (7,4; 15,3)	55	15,0 (10,2; 22,2)	62	10,8 (7,6; 15,3)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	57	359,8 (278,7; 464,7)	56	414,8 (298,8; 575,9)	62	313,1 (221,3; 442,8)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	55	47,3 (34,3; 65,3)	55	64,0 (42,6; 96,2)	59	41,0 (26,7; 62,7)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	29	37,8 (21,3; 67,2)	40	16,0 (9,9; 25,8)
PMB2948 (B24)	hSBA GMT						
	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	59	25,6 (19,7; 33,3)	58	30,5 (23,8; 39,1)	60	29,2 (21,5; 39,6)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	98	9,7 (7,5; 12,4)	108	11,5 (9,0; 14,6)	103	8,4 (6,7; 10,6)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	59	10,7 (7,6; 15,1)	57	11,4 (8,2; 15,9)	62	8,9 (6,8; 11,8)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	58	94,9 (74,6; 120,9)	57	101,6 (83,1; 124,2)	62	79,1 (60,6; 103,5)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	58	21,1 (14,2; 31,3)	54	25,7 (17,7; 37,5)	62	22,4 (16,4; 30,5)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	33	24,4 (16,1; 36,8)	42	14,5 (9,9; 21,3)
PMB2707 (B44)	hSBA GMT						
	1 Monat nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	58	46,3 (31,7; 67,8)	57	50,2 (35,3; 71,3)	60	35,5 (24,5; 51,4)
	12 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	100	6,4 (5,2; 7,8)	111	6,0 (5,1; 7,2)	115	5,6 (4,8; 6,5)
	48 Monate nach der letzten Grundimmunisierungsdosis	57	8,3 (6,3; 11,0)	57	7,6 (5,8; 10,0)	62	4,6 (4,1; 5,1)
	1 Monat nach der Auffrischungsdosis	59	137,3 (100,3; 188,0)	58	135,9 (108,0; 171,0)	61	74,2 (51,6; 106,8)
	12 Monate nach der Auffrischungsdosis	56	23,2 (16,2; 33,2)	53	24,3 (17,8; 33,3)	61	13,3 (9,7; 18,3)
	26 Monate nach der Auffrischungsdosis	0	NB	33	16,0 (10,4; 24,7)	43	13,6 (9,8; 18,9)

Abkürzungen: GMT= geometrischer Mittelwert; hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); fHbp = Faktor H-bindendes Protein; NB = nicht bewertet (kein Follow-up der Teilnehmer über 12 Monate nach der Auffrischungsimpfung hinaus).

Hinweis: Die Serumproben wurden für alle Zeitpunkte gleichzeitig in derselben Serologie-Kampagne analysiert, außer für den Zeitpunkt 12 Monate nach der Grundimmunisierung, hier stammen die Ergebnisse aus der Zwischenanalyse.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Während der Lagerung können in der Fertigspritze, die die Suspension enthält, ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden.

Vor der Verwendung ist die Fertigspritze kräftig zu schütteln, um eine homogene weiße Suspension zu erhalten.

Den Impfstoff nicht verwenden, wenn er nicht resuspendiert werden kann.

Der Impfstoff sollte vor der Verabreichung visuell auf Fremdpartikel und Verfärbungen geprüft werden. Werden Fremdpartikel und/oder eine Veränderung des physikalischen Aussehens festgestellt, den Impfstoff nicht verabreichen.

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1187/001
EU/1/17/1187/002
EU/1/17/1187/003
EU/1/17/1187/004
EU/1/17/1187/005
EU/1/17/1187/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Mai 2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Fertigspritze ohne Injektionsnadel N 1
10 Fertigspritzen ohne Injektionsnadeln N 2

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Fertigspritze mit Injektionsnadel

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

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

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt