Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prevenar 13® Injektionssuspension
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (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 CRM_{197}-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 32 µg CRM_{197}-Trägerprotein und 0,125 mg Aluminium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Prevenar 13 enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro Dosis mit 0,5 ml, entsprechend 0,2 mg/ml Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Der Impfstoff ist eine homogene, weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Wochen bis 17 Jahren.

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

Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 zu Informationen über den Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Impfschemata für Prevenar 13 sollten den offiziellen Impfempfehlungen folgen.

Dosierung

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

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

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

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

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

Frühgeborene Säuglinge (< 37 Schwangerschaftswochen)

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

Ungeimpfte Säuglinge und Kinder ab einem Alter von 7 Monaten

Säuglinge im Alter von 7 bis 11 Monaten
2 Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 1 Monat. Eine 3. Dosis wird im 2. Lebensjahr empfohlen.

Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten
2 Dosen von je 0,5 ml im Abstand von mindestens 2 Monaten (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren
1 Einzeldosis von 0,5 ml.

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

Prevenar 13 enthält dieselben 7 Serotypen wie Prevenar und verwendet dasselbe Trägerprotein CRM_{197}. Säuglinge und Kinder, bei denen die Impfserie mit Prevenar begonnen wurde, können zu jedem beliebigen Impftermin auf Prevenar 13 umgestellt werden.

Kleinkinder (12 bis 59 Monate), die vollständig mit Prevenar (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. Sichelzellkrankheit 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, die an einer schweren akuten fiebrigen Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Bei einer leichten Infektion, z. B. einer Erkältung, sollte die Impfung jedoch nicht verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prevenar 13 darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

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

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

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 2). Polysorbat 80 kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

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 ≥ 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 Sichelzellkrankheit eine akzeptable Immunantwort induziert; das beobachtete Sicherheitsprofil war für Kinder mit Sichelzellkrankheit 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 Sichelzellkrankheit, 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 Verabreichung von Prevenar 13 und Infanrix hexa beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

Prevenar 13 kann zusammen mit jedem der folgenden Impfstoffantigene (als monovalenter oder Kombinationsimpfstoff) verabreicht werden: Diphtherie-, Tetanus-, azelluläres oder Ganzkeim-Pertussis-, Haemophilus-influenzae-Typ-b-, inaktiviertes Poliomyelitis-, Hepatitis-B- (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu Infanrix hexa), Meningokokken-Serogruppe-C-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Varicella- und Rotavirus-Antigen.

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

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

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

Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren

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

Erwachsene im Alter von 50 Jahren und darüber

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

In 2 Studien mit Erwachsenen im Alter von 50 bis 59 Jahren sowie 65 Jahren und älter wurde gezeigt, dass Prevenar 13 gemeinsam mit trivalentem inaktivierten Grippeimpfstoff (TIV) gegeben werden kann. Die Antworten auf alle 3 TIV-Antigene waren bei alleiniger Gabe von TIV oder gemeinsamer Gabe mit Prevenar 13 vergleichbar.

Bei gemeinsamer Gabe von Prevenar 13 und TIV waren die Immunantworten auf Prevenar 13 im Vergleich zu denen bei alleiniger Gabe von Prevenar 13 niedriger. Jedoch wurde keine langfristige Auswirkung auf die Spiegel der zirkulierenden Antikörper festgestellt.

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

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

Die gemeinsame Anwendung mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

Die gemeinsame Gabe von Prevenar 13 und 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 (≥ 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).

Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren

Die Sicherheit des Impfstoffs wurde in kontrollierten klinischen Studien untersucht, in denen 4.429 gesunden Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen bei der 1. Impfung und bis zu einem Alter von 11 bis 16 Monaten bei der Boosterimpfung 14.267 Dosen verabreicht wurden. In allen Studien an Kindern wurde Prevenar 13 zusammen mit den Standardimpfstoffen für Kinder verabreicht (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Reizbarkeit, verminderter Appetit sowie vermehrter und/ oder verminderter Schlaf.

In einer klinischen Studie mit Säuglingen, die im Alter von 2, 3 und 4 Monaten geimpft wurden, wurde das Auftreten von Fieber ≥ 38 °C häufiger bei Säuglingen berichtet, denen 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 ≥ 38 °C, verglichen mit 33,6 % der Säuglinge, denen ausschließlich Infanrix hexa verabreicht wurde. Diese Reaktionen waren größtenteils moderat (≤ 39 °C) und vorübergehend.

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

Nebenwirkungen in klinischen Studien
In klinischen Studien glich das Sicherheitsprofil von Prevenar 13 dem von Prevenar. Die im Folgenden aufgeführten Häufigkeiten basieren auf den Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Prevenar 13 ermittelt wurden:

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Gesichtsödem, Dyspnoe, Bronchospasmus

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig:	verminderter Appetit
Häufig:	Erbrechen; Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig:	Ausschlag
Gelegentlich:	Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig:	Fieber; Reizbarkeit; Erythem, Verhärtung/ Schwellung oder Schmerz/ Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle; Schläfrigkeit; mangelhafte Schlafqualität Erythem oder Verhärtung/ Schwellung von 2,5 bis 7,0 cm an der Injektionsstelle (nach der Boosterdosis und bei älteren [2 bis 5 Jahre alten] Kindern)
Häufig:	Fieber > 39 °C; eingeschränkte Beweglichkeit an der Injektionsstelle (aufgrund von Schmerzen); Erythem oder Verhärtung/ Schwellung von 2,5 bis 7,0 cm an der Injektionsstelle (nach Grundimmunisierung bei Säuglingen)
Gelegentlich:	Erythem, Verhärtung/ Schwellung > 7,0 cm an der Injektionsstelle; Weinen

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen:
Apnoe bei extrem Frühgeborenen (vor oder in der 28. Schwangerschaftswoche, siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

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

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

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig:	Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig:	verminderter Appetit
Häufig:	Erbrechen; Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig:	Ausschlag; Urtikaria oder Urtikaria-ähnlicher Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

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

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

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen

Bei Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellkrankheit, 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 (≥ 1/10) und in allen anderen Altersgruppen häufig (≥ 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 Gesichtsödem, 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 Knochenerkrankungen:

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 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 CRM_{197}-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-aquired 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 ≥ 0,35 µg/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 ≥ 0,35 µg/ml erreichten, wird in Tabelle 1 gezeigt. Die Ergebnisse für Studie 004 waren ähnlich. Nicht-Unterlegenheit von Prevenar 13 (die untere Grenze des 95 %-KI für die prozentuale Differenz der Responder bei 0,35 µg/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 ≥ 0,35 µg/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 betrugen die Prozentsätze der Prevenar-13-Empfänger mit einem Serum-IgG ≥ 0,35 µg/ml 98,2 % (Studie 006) bzw. 63,5 % (Studie 004).

Tabelle 1: Vergleich des Anteils der Studienteilnehmer, die nach der 3. Dosis der Säuglings-Impfserie eine Pneumokokken-Antipolysaccharid-IgG-Antikörperkonzentration ≥ 0,35 µg/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 %).

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 0,35 µg/ml erreichten, lag bei 11 der 13 Impfstoff-Serotypen zwischen 79,6 % und 98,5 %. Ein geringerer Anteil der Säuglinge erreichte diesen Grenzwert der Antikörperkonzentration für die Serotypen 6B (27,9 bis 57,3 %) und 23F (55,8 bis 68,1 %) in allen Studien mit einem 2- und 4-Monats-Impfschema, im Vergleich zu 58,4 % (6B) bzw. 68,6 % (23F) in einer Studie mit einem 3- und 5-Monats-Impfschema. Nach der Boosterdosis kam es bei allen Impfstoff-Serotypen, einschließlich 6B und 23F, zu Immunantworten, die einer adäquaten Grundimmunisierung mittels eines 2-Dosen-Grundimmunisierungsschemas entsprachen. In einer britischen Studie waren die funktionalen Antikörper (OPA)-Antworten für alle Serotypen einschließlich 6B und 23F in den Prevenar- und Prevenar-13-Studienarmen nach der Grundimmunisierung im Alter von 2 und 4 Monaten und nach der Boosterdosis im Alter von 12 Monaten vergleichbar. Bei den Prevenar-13-Empfängern betrug der Anteil der Responder mit einem OPA-Titer ≥ 1:8 nach der Säuglings-Impfserie mindestens 87 % und mindestens 93 % nach der Boosterdosis. Die geometrischen Mittelwerte der Titer für die Serotypen 1, 3 und 5 waren niedriger als die jeweiligen Titer für die anderen zusätzlichen Serotypen; die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt.

Boosterantworten nach Grundimmunisierung mit 2 und 3 Dosen bei Säuglingen

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

Antikörperantworten auf Boosterdosen waren nach einer Grundimmunisierung mit 2 Dosen bzw. mit 3 Dosen für alle 13 Impfstoff-Serotypen vergleichbar.

Bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis 5 Jahren erzeugen altersgemäße Nachhol-Impfschemata (wie in Abschnitt 4.2 beschrieben) für jeden der 13 Serotypen Anti-Kapselpolysaccharid-IgG-Antikörper-Antworten, 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; Spannbreite 26 bis 36 Wochen) und mit etwa 100 termingerecht geborenen Säuglingen verglichen (mittleres EGA 39 Wochen; Spannbreite 37 bis 42 Wochen).

Ein Vergleich der Immunantworten bei frühgeborenen mit denen bei termingerecht geborenen Säuglingen erfolgte anhand des Anteils der Säuglinge, die 1 Monat nach der Grundimmunisierung eine Pneumokokken-Polysaccarid-bindende IgG-Antikörperkonzentration ≥ 0,35 µg/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 ≥ 0,35 µg/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 ≥ 0,35 µg/ml und OPA-Titer ≥ 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 Pneumokokken-Infektion zeigten, löste Prevenar 13 Immunantworten auf alle 13 Serotypen aus. Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren, die zuvor mit mindestens 1 Dosis Prevenar geimpft worden waren, und Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren, die noch niemals einen Pneumokokken-Impfstoff erhalten hatten, wurde jeweils eine Einzeldosis Prevenar 13 verabreicht.

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

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

Immunantworten nach subkutaner Gabe

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

Effektivität von Prevenar 13

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

Tabelle 2: Serotyp-spezifische Anzahl der Fälle und Rückgang der Inzidenz von IPD in 2013/14 im Vergleich zu 2008/09-2009/10 (2008/10) nach Alter in England und Wales

	< 5 Jahre			5 bis 64 Jahre			≥ 65 Jahre		
	2008-10§	2013/14§	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)	2008-10§	2013/14§	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)	2008-10§	2013/14§	% Rückgang der Inzidenz (95 %-KI*)
Zusätzliche Serotypen, die in Prevenar 13 enthalten sind									
1	59 (54)	5 (5)	91 % (98 %; 68 %)**	458 (382)	77 (71)	83 % (88 %; 74 %)**	102 (89)	13 (13)	87 % (94 %; 72 %)**
3	26 (24)	8 (8)	68 % (89 %; 6 %)	178 (148)	73 (68)	59 % (72 %; 38 %)**	256 (224)	143 (146)	44 % (57 %; 27 %)**
6A	10 (9)	0 (0)	100 % (100 %; 62 %)**	53 (44)	5 (5)	90 % (97 %; 56 %)**	94 (82)	5 (5)	95 % (99 %; 81 %)**
7F	90 (82)	8 (8)	91 % (97 %; 74 %)**	430 (361)	160 (148)	63 % (71 %; 50 %)**	173 (152)	75 (77)	56 % (70 %; 37 %)**
19A	85 (77)	7 (7)	91 % (97 %; 75 %)**	225 (191)	104 (97)	54 % (65 %; 32 %)**	279 (246)	97 (99)	65 % (75 %; 53 %)**

§ Korrigiert entsprechend dem Anteil serotypisierter Proben, fehlenden Altersangaben, dem mit 2009/10 verglichenen Nenner und dem Trend der Gesamtzahl der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bis 2009/10 (danach wurde keine Trendkorrektur mehr verwendet)

* 95 %-KI berechnet aus einem Poisson-Intervall auf Basis einer Überdispersion von 2,1, die aus einer Modellierung aller IPD-Daten aus 2000-06 vor Prevenar resultiert

** $p < 0,005$, um 6A abzudecken, wo $p = 0,002$

Otitis media (OM)

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

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

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

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

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

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

Wirkung auf die nasopharyngeale Besiedlung

In einer Beobachtungsstudie in Frankreich an Kindern mit akuter Otitis media wurden Änderungen der nasopharyngealen (NP) Besiedlung durch Pneumokokken-Serotypen nach der Markteinführung von Prevenar (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).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten von 7-valentem Prevenar[1]

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

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 gefolgt von einer Boosterdosis, untersucht (Tabelle 4). Nach der breiten Anwendung von Prevenar wurde die Inzidenz von IPD durchgängig und beträchtlich reduziert.

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

Tabelle 4: Zusammenfassung der Effektivitätsdaten von 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.

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

Wirksamkeitsstudie bei Erwachsenen ab 65 Jahre

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

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

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

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

Tabelle 5: Impfstoffwirksamkeit (Vaccine Efficacy, VE) für die primären und sekundären Endpunkte der CAPiTA-Studie (Per-protocol-Population)

Wirksamkeitsendpunkt	Fälle			VE (%) (95,2 %-KI)	p-Wert
	Gesamt	Prevenar 13-Gruppe	Placebo-Gruppe		
Primärer Endpunkt					
Erste Episode von bestätigter VT Pneumokokken-CAP	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
Sekundäre Endpunkte					
Erste Episode von bestätigter NB/NI[1] VT Pneumokokken-CAP	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
Erste Episode von VT-IPD[2]	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005

[1]NB/NI – nicht-bakteriämisch/nicht-invasiv
[2]VT-IPD – durch Impfstoff-Serotypen verursachte invasive Pneumokokken-Erkrankung

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

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

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

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

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

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

* Patienten mit mindestens 2 der folgenden Symptome: Husten, eitriges Sputum, Temperatur > 38 °C oder < 36,1 °C, Pneumonie (auskultatorischer Befund), Leukozytose, C-reaktives Protein > 3 ULN (Upper Limit of Normal: Obergrenze des Normbereichs), Hypoxämie mit einem Sauerstoffpartialdruck von < 60 mmHg beim Einatmen von Raumluft.
[1] Berechnung der VE mittels Poisson-Regressionsmodell mit Zufallseffekten
[2] Pro 100.000 Personenjahre unter Beobachtung. Berechnung der IRR als Inzidenz in der Placebo-Gruppe abzüglich der Inzidenz in der Impfstoffgruppe; war mathematisch äquivalent der VE × Inzidenz in der Placebo-Gruppe.
[3] Basierend auf 5-jähriger Schutzdauer. NNV ist keine Rate, sondern entspricht der Anzahl der vermiedenen Fälle bei Impfung einer bestimmten Anzahl an Personen. NNV berücksichtigt auch die Studiendauer oder Dauer der Schutzwirkung und wird berechnet als 1 geteilt durch das Produkt von IRR und Schutzdauer (oder Studiendauer) (=1/(IRR × Dauer).

Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen ab 18 Jahre und älteren Personen

Bei Erwachsenen wurde kein mit einer Schutzwirkung assoziierter Antikörper-Grenzwert der Konzentration der Serotyp-spezifischen Pneumokokken-Polysaccharid-bindenden IgG-Antikörper festgelegt. In allen pivotalen klinischen Studien wurde ein Serotyp-spezifischer Opsonophagozytose-Assay (OPA) als Surrogat zur Bewertung der potenziellen Wirksamkeit gegen invasive Pneumokokken-Erkrankung und Pneumonie verwendet. Auf Basis der 1 Monat nach jeder Impfung gemessenen OPA-Titer wurden die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) berechnet. OPA-Titer werden ausgedrückt als der Kehrwert der höchsten Serumverdünnung, die das Überleben der Pneumokokken um mindestens 50 % reduziert.

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

5 klinische Studien wurden in Europa und den USA zur Beurteilung der Immunogenität von Prevenar 13 in verschiedenen Altersgruppen im Bereich von 18 bis 95 Jahren durchgeführt. Klinische Studien mit Prevenar 13 liefern derzeit Daten zur Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, einschließlich Erwachsenen ab einem Alter von 65 Jahren, die 5 Jahre vor Einschluss in die Studie mit 1 oder mehreren Dosen von 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.

Tabelle 7: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 oder 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) gegeben wurde, und bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 59 Jahren, denen Prevenar 13 gegeben wurde[a,b,c]

	Prevenar 13 50-59 Jahre n = 350-384	**Prevenar 13 60-64 Jahre n = 359-404**	**PPSV23 60-64 Jahre n = 367-402**	**Prevenar 13 50-59 versus 60-64 Jahre**		**Prevenar 13 versus PPSV23, 60-64 Jahre**	
Serotyp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95 %-KI)	GMR	(95 %-KI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2.833	2.062	1.295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A†	4.328	2.593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3.212	1.984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1.520	1.120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1.726	1.164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1.939	1.726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

[a] Nicht-Unterlegenheit war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 0,5.
[b] Statistisch signifikant stärkeres Ansprechen war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 1.
[c] Für Serotyp 6A†, der nur in Prevenar 13 enthalten ist, war eine statistisch signifikant stärkere Antwort definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 2.

Bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren waren für die 12 in beiden Impfstoffen gemeinsam vorkommenden Serotypen die OPA-GMTs bei Prevenar 13 den OPA-GMTs bei dem 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 ≥ 50 Jahre, die 1 Einzeldosis Prevenar 13 erhielten, waren die OPA-Titer für Serotyp 6A signifikant höher als bei Erwachsenen ≥ 60 Jahre, die 1 Einzeldosis des 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.

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

Tabelle 8: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren und von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 gegeben wurde[a,b]

	18-49 Jahre n = 836-866	**60-64 Jahre n = 359-404**	**18-49 Jahre im Vergleich zu 60-64 Jahre**	
Serotyp	GMT[b]	GMT[b]	GMR	(95 %-KI[c])
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4.747	2.062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01, 5,93)

Tabelle 8: OPA-GMTs bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren und von 60 bis 64 Jahren, denen Prevenar 13 gegeben wurde[a,b]				
	18-49 Jahre n = 836-866	**60-64 Jahre n = 359-404**	**18-49 Jahre im Vergleich zu 60-64 Jahre**	
Serotyp	GMT[b]	GMT[b]	GMR	(95 %-KI[c])
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31, 5,31)

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

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

	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

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.

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]

	Prevenar 13 n = 400-426	**PPSV23 n = 395-445**	**Prevenar 13 OPA-GMT versus PPSV23**	
Serotyp	OPA-GMT	OPA-GMT	GMR	(95 %-KI)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A†	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1.261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)

[a] Nicht-Unterlegenheit war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 0,5.
[b] Statistisch signifikant stärkere Antwort war definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 1.
[c] Für Serotyp 6A†, der nur in Prevenar 13 enthalten ist, war eine statistisch signifikant stärkere Antwort definiert als untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI für das GMR größer als 2.

Bei Erwachsenen, die mindestens 5 Jahre vor der klinischen Studie mit dem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren, waren für die 12 in beiden Impfstoffen gemeinsam vorkommenden Serotypen die OPA-GMTs bei Prevenar 13 den Antworten auf den 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 geimpft worden waren, die OPA-Titer im Vergleich zum Zeitpunkt 1 Monat nach der Impfung zwar gesunken, die OPA-Titer blieben für alle Serotypen aber höher als die Ausgangswerte.

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

Immunantworten bei besonderen Personengruppen

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

Sichelzellkrankheit
In einer offenen, einarmigen Studie, die in Frankreich, Italien, dem Vereinigten Königreich, den Vereinigten Staaten, im Libanon, in Ägypten und in Saudi-Arabien durchgeführt wurde, erhielten 158 Kinder und Jugendliche mit Sichelzellkrankheit, 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 Sichelzellkrankheit
Die Immunogenität von Prevenar wurde in einer offenen, multizentrischen Studie bei 49 Säuglingen mit Sichelzellkrankheit untersucht. Die Kinder wurden mit Prevenar geimpft (3 Dosen im Abstand von 1 Monat ab einem Alter von 2 Monaten), wobei 46 dieser Kinder zusätzlich im Alter von 15 bis 18 Monaten einen 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhielten. Nach der Grundimmunisierung hatten 95,6 % der Probanden Antikörperspiegel von mindestens 0,35 µg/ml gegen alle 7 Serotypen, die in Prevenar enthalten sind. Nach der Polysaccharidimpfung wurde ein signifikanter Anstieg der Antikörperkonzentrationen gegen die 7 Serotypen beobachtet, was auf ein gut etabliertes immunologisches Gedächtnis hinweist.

HIV-Infektion

Nicht zuvor mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpfte Kinder und Erwachsene
HIV-infizierte Kinder und Erwachsene mit CD4 ≥ 200 Zellen/µl (Mittelwert 717,0 Zellen/µl) und einer Viruslast < 50.000 Kopien/ml (Mittelwert 2.090,0 Kopien/ml), bei denen keine aktive mit AIDS in Zusammenhang stehende Erkrankung vorlag und die zuvor nicht mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpft worden waren, erhielten 3 Dosen Prevenar 13. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde anschließend 1 Einzeldosis des 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/µl (Mittelwert 609,1 Zellen/µl) und einer Viruslast < 50.000 Kopien/ml (Mittelwert 330,6 Kopien/ml), bei denen keine aktive mit AIDS in Zusammenhang stehende Erkrankung vorlag und die mindestens 6 Monate vor Aufnahme in die Studie mit 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

Adjuvanzien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 1, 10 und 50 Fertigspritzen mit oder ohne Injektionsnadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

EU/1/09/590/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://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 (N1)
10 Fertigspritzen (N2)
50 Fertigspritzen

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
1 Fertigspritze mit Injektionsnadel

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 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