Synflorix Injektionssuspension

Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (adsorbiert)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 1[1,2]	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 4[1,2]	3 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 5[1,2]	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6B[1,2]	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 7F[1,2]	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 9V[1,2]	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 14[1,2]	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 18C[1,3]	3 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19F[1,4]	3 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 23F[1,2]	1 Mikrogramm
[1] adsorbiert an Aluminiumphosphat	0,5 Milligramm Al^{3+}
[2] konjugiert an Protein D-Trägerprotein (stammt von nicht-typisierbarem Haemophilus influenzae)	9-16 Mikrogramm
[3] konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein	5-10 Mikrogramm
[4] konjugiert an Diphtherietoxoid-Trägerprotein	3-6 Mikrogramm

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionssuspension (Injektion).
Der Impfstoff ist eine trübe, weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen durch Streptococcus pneumoniae verursachte invasive Erkrankungen, Pneumonie und akute Otitis media bei Säuglingen und Kindern ab einem Alter von 6 Wochen bis zum vollendeten 5. Lebensjahr. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für Informationen zum Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen.
Die Anwendung von Synflorix sollte auf Basis öffentlicher Empfehlungen erfolgen und den Einfluss auf durch Pneumokokken verursachte Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die Variabilität der Epidemiologie in den verschiedenen geographischen Regionen berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Impfschemata für Synflorix sollten den offiziellen Impfempfehlungen folgen.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

Grundimmunisierung mit 3 Dosen

Die empfohlene Impfserie besteht aus 4 Dosen (je 0,5 ml), um einen optimalen Schutz zu gewährleisten. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, die im Abstand von mindestens 1 Monat verabreicht werden. Die erste Dosis wird üblicherweise im Alter von 2 Monaten gegeben, kann aber auch schon im Alter von 6 Wochen verabreicht werden. Eine Auffrischimpfung (vierte Dosis) wird mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung, vorzugsweise im Alter von 12 bis 15 Monaten, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Grundimmunisierung mit 2 Dosen

Alternativ kann im Rahmen eines Routine-Impfprogramms für Kinder Synflorix in einer Impfserie, die aus 3 Dosen (je 0,5 ml) besteht, verabreicht werden. Die erste Dosis kann ab einem Alter von 2 Monaten, die zweite Dosis 2 Monate später gegeben werden. Eine Auffrischimpfung (dritte Dosis) wird mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Frühgeborene Säuglinge (geboren zwischen der Schwangerschaftswoche 27 und 36)

Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von mindestens 27 Wochen besteht die Impfserie aus 4 Dosen (je 0,5 ml). Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, die im Abstand von mindestens 1 Monat verabreicht werden. Die erste Dosis wird im Alter von 2 Monaten gegeben. Eine Auffrischimpfung (vierte Dosis) wird mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Nicht geimpfte Säuglinge und Kinder im Alter von ≥ 7 Monaten

- ***Säuglinge im Alter von 7-11 Monaten:*** Die Grundimmunisierung besteht aus 2 Dosen (je 0,5 ml) im Abstand von mindestens 1 Monat. Eine Auffrischimpfung (dritte Dosis) wird im zweiten Lebensjahr im Abstand von mindestens 2 Monaten zur letzten Dosis der Grundimmunisierung empfohlen.
- ***Kinder im Alter von 12 Monaten bis 5 Jahren:*** Das Impfschema besteht aus 2 Dosen (je 0,5 ml) im Abstand von mindestens 2 Monaten.

Es wird empfohlen, dass Säuglinge/Kinder, die bereits eine Dosis Synflorix erhalten haben, die komplette

Impfserie mit Synflorix abschließen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Synflorix bei Kindern über 5 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Synflorix wird intramuskulär injiziert. Die zu bevorzugenden Stellen sind der anterolaterale Bereich des Oberschenkels bei Säuglingen oder der Musculus deltoideus des Oberarmes bei Kleinkindern.

4.3 Gegenanzeigen

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

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Synflorix im Falle einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Jedoch sollte die Impfung nicht wegen eines leichten Infekts wie z.B. eine Erkältung zurückgestellt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Gabe des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Das potentielle Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung über 48 – 72 Stunden sollte im Rahmen der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der Vollendung der 28. Schwangerschaftswoche) in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für diejenigen, die in der Vorgeschichte Zeichen einer unreifen Atmung gezeigt haben. Da der Nutzen der Impfung für diese Kinder hoch ist, sollte sie ihnen weder vorenthalten noch verschoben werden.

Synflorix darf unter keinen Umständen intravasal oder intradermal verabreicht werden. Zur subkutanen Verabreichung von Synflorix liegen keine Daten vor.

Bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Wie alle Impfstoffe, die intramuskulär verabreicht werden, ist Synflorix mit Vorsicht an Säuglinge/Kinder mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung zu verabreichen, da es bei diesen Säuglingen/Kindern nach einer intramuskulären Gabe zu Blutungen kommen kann.

Die offiziellen Empfehlungen zur Impfung gegen Diphtherie, Tetanus und Haemophilus influenzae Typ b sollten befolgt werden.

Es ist nicht ausreichend nachgewiesen, dass Synflorix vor nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen, außer vor dem kreuzreaktiven Serotyp 19A (siehe Abschnitt 5.1), oder vor nicht-typisierbarem Haemophilus influenzae schützt. Synflorix bietet keinen Schutz vor anderen Mikroorganismen.

Wie jeder Impfstoff schützt Synflorix möglicherweise nicht alle geimpften Säuglinge/Kinder vor einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung, Pneumonie oder Otitis media, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen und den kreuzreaktiven Serotyp 19A verursacht werden. Da Otitis media und Pneumonie außerdem nicht nur durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen von Streptococcus pneumoniae, sondern auch durch viele andere Mikroorganismen verursacht werden, ist zu erwarten, dass der allgemeine Schutz vor diesen Erkrankungen begrenzt und deutlich niedriger ist als der Schutz vor einer invasiven Erkrankung, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen und Serotyp 19A verursacht wird (siehe Abschnitt 5.1).

In klinischen Prüfungen induzierte Synflorix eine Immunantwort gegen alle 10 Serotypen, die im Impfstoff enthalten sind. Die Höhe dieser Immunantwort war für die verschiedenen Serotypen unterschiedlich. Die Höhe der funktionalen Immunantwort gegen Serotyp 1 und 5 war niedriger als gegen die anderen Impfstoff-Serotypen. Es ist nicht bekannt, ob diese geringere funktionale Immunantwort gegen die Serotypen 1 und 5 zu einer geringeren Schutzwirkung gegen invasive Erkrankungen, Pneumonie oder Otitis media, die durch diese Serotypen verursacht werden, führt (siehe Abschnitt 5.1).

Synflorix ist für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis zum vollendeten 5. Lebensjahr indiziert. Die Säuglinge/Kinder sollten entsprechend ihres Alters am Beginn der Impfserie das geeignete Impfschema von Synflorix erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen noch keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität bei Kindern über 5 Jahren vor.

Kinder mit eingeschränkter Immunantwort (entweder angeboren, durch immunsuppressive Behandlung, eine HIV-Infektion oder andere Ursachen) können eine verminderte Immunantwort auf die Impfung haben.

Bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für Pneumokokken-Infektionen (z.B. Sichelzellanämie, angeborene oder erworbene Milzfunktionsstörung, HIV-Infektion, Krebserkrankung, nephrotisches Syndrom) liegen noch keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Synflorix vor. Die Impfung von Kindern aus Hochrisiko-Gruppen muss je nach Einzelfall entschieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder im Alter von unter 2 Jahren sollten die für ihr Alter vorgesehene Impfserie erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes ersetzt nicht die Verabreichung eines 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffes bei Kindern im Alter von ≥2 Jahren, die ein erhöhtes Risiko für eine invasive Erkrankung durch Streptococcus pneumoniae haben (wie bei Sichelzellanämie, Asplenie, HIV-Infektion, chronischer Erkrankung oder geschwächtem Immunsystem). Wann immer empfohlen, sollten Kinder im Alter von ≥2 Jahren, die ein solches Risiko haben, nach der abgeschlossenen Grundimmu-

nisierung mit Synflorix einen 23- valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten. Der Zeitabstand zwischen der Verabreichung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes (Synflorix) und des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffes sollte nicht weniger als 8 Wochen betragen. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, dass die Verabreichung eines Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffes bei Kindern, die zur Grundimmunisierung Synflorix erhielten, zu einer Verringerung der Immunantwort (Hyporesponsiveness) gegenüber weiteren Dosen eines Pneumokokken-Polysaccharid- oder Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes führen könnten.
Die prophylaktische Gabe von Antipyretika vor oder sofort nach der Verabreichung des Impfstoffes kann die Häufigkeit und den Schweregrad von Fieber nach der Impfung reduzieren. Klinische Daten mit Paracetamol und Ibuprofen deuten darauf hin, dass die prophylaktische Gabe von Paracetamol die Fieberrate möglicherweise verringert, während die prophylaktische Gabe von Ibuprofen einen begrenzten Effekt auf die Verringerung der Fieberrate zeigte. Die klinischen Daten deuten darauf hin, dass Paracetamol die Immunantwort auf Synflorix vermindern könnte. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist jedoch nicht bekannt.
Die prophylaktische Gabe von Antipyretika wird empfohlen:
- für alle Kinder, die Synflorix gleichzeitig mit Impfstoffen mit einer Ganzkeim-Pertussis-Komponente erhalten, da hier eine erhöhte Fieberrate auftritt (siehe Abschnitt 4.8).
- für Kinder mit Krampfanfällen oder mit Fieberkrämpfen in der Anamnese.

Die Behandlung mit Antipyretika sollte gemäß den nationalen Behandlungsleitlinien erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anwendung mit anderen Impfstoffen
Synflorix kann gleichzeitig mit jedem der folgenden monovalenten oder kombinierten Impfstoffe [einschließlich DTPa-HBV-IPV/Hib und DTPw-HBV/Hib] verabreicht werden: Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis (DTPa)-Impfstoff, Hepatitis B (HBV)-Impfstoff, inaktivierter Polio (IPV)-Impfstoff, Haemophilus influenzae Typ b (Hib)-Impfstoff, Diphtherie-Tetanus-Ganzkeim-Pertussis (DTPw)-Impfstoff, Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfstoff, Varizellen (V)-Impfstoff, Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff (CRM_{197}- und TT-Konjugat), Meningokokken-A, -C, -W-135 und -Y-Konjugatimpfstoff (TT-Konjugat), oraler Polio (OPV)-Impfstoff und oraler Rotavirus-Impfstoff. Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten stets an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.
Klinische Studien haben gezeigt, dass die Immunantwort und das Nebenwirkungsprofil der gleichzeitig verabreichten Impfstoffe unverändert war, mit Ausnahme der Immunantwort auf das inaktivierte Poliovirus Typ 2, für die inkonsistente Ergebnisse in den Studien beobachtet wurden (Seroprotektionsraten von 78% bis 100%). Außerdem wurden niedrigere mittlere geometrische Antikörperkonzentrationen (GMCs) und Opsonophagozytose-Test (OPA)-Antikörper-GMTs für einen Pneumokokken-Serotyp (18C) beobachtet, wenn der Meningokokken-A, -C, -W-135 und -Y-Konjugatimpfstoff (TT-Konjugat) gleichzeitig mit der Synflorix-Auffrischimpfung während des zweiten Lebensjahres nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen Synflorix, verabreicht wurde. Die gleichzeitige Verabreichung hatte keine Auswirkungen auf die anderen neun Pneumokokken-Serotypen. Es wurde eine erhöhte Antikörperantwort auf Hib-TT-Konjugat-, Diphtherie- und Tetanus-Antigene beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt.
Anwendung mit systemischen immunsuppressiven Arzneimitteln
Wie bei anderen Impfstoffen ist davon auszugehen, dass bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten, keine ausreichende Immunantwort induziert wird.
Anwendung mit prophylaktischen Antipyretika
Siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Synflorix ist nicht zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt. Es gibt keine Humandaten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie keine Reproduktionsstudien bei Tieren.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils
Die Bewertung der Unbedenklichkeit von Synflorix erfolgte in klinischen Studien, in denen 63.905 Dosen Synflorix an 22.429 gesunde Kinder und 137 Frühgeborene zur Grundimmunisierung verabreicht wurden. Außerdem erhielten 19.466 Kinder und 116 Frühgeborene eine Auffrischimpfung mit Synflorix im zweiten Lebensjahr.
Die Unbedenklichkeit des Impfstoffes wurde auch bei 435 zuvor nicht geimpften Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, von denen 285 Kinder 2 Dosen Synflorix erhielten, untersucht.
In allen Studien wurde Synflorix gleichzeitig mit den im Kindesalter empfohlenen Impfstoffen verabreicht.
Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Säuglingen nach der Grundimmunisierung beobachtet wurden, waren Rötung an der Injektionsstelle und Reizbarkeit (bei ungefähr 41% bzw. 55% aller Dosen). Nach der Auffrischimpfung waren die häufigsten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle und Reizbarkeit, die bei ungefähr 51% bzw. 53% aller Dosen auftraten. Die Mehrzahl dieser Reaktionen waren leicht bis mäßig und nicht langanhaltend.

Die Häufigkeit oder Schwere der Nebenwirkungen waren bei den nachfolgenden Dosen der Grundimmunisierung nicht erhöht.
Die lokale Reaktogenität bei der Grundimmunisierung war bei Säuglingen im Alter von unter 12 Monaten und bei Kindern im Alter von über 12 Monaten vergleichbar, mit Ausnahme von Schmerzen an der Injektionsstelle, deren Häufigkeit mit höherem Alter zunahm. Über Schmerzen wurde bei mehr als 39% der Säuglinge im Alter von unter 12 Monaten und bei mehr als 58% der Kinder im Alter von über 12 Monaten berichtet.
Bei Kindern im Alter von über 12 Monaten ist es wahrscheinlicher, dass nach der Auffrischimpfung Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, verglichen mit den Raten bei Säuglingen während der Grundimmunisierung mit Synflorix.
Nach der Catch-up-(Nachhol)-Impfung von Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten wurde Urtikaria häufiger (gelegentlich) berichtet, verglichen mit den Raten bei Säuglingen während der Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung.
Die Reaktogenität war bei den Kindern höher, die gleichzeitig Ganzkeim-Pertussisimpfstoffe erhalten hatten.
In einer klinischen Studie erhielten die Kinder entweder Synflorix (N=603) oder Prevenar 7-valent (N=203) gleichzeitg mit einem Impfstoff mit DTPw-Komponente. Nach der Grundimmunisierung wurde bei 86,1% (≥38°C) bzw. 14,7% (>39°C) der Kinder, die Synflorix erhalten hatten und bei 82,9% (≥38°C) bzw. 11,6% (>39°C) der Kinder, die Prevenar 7-valent erhalten hatten, über Fieber berichtet.
In vergleichenden klinischen Studien war die Häufigkeit von lokalen und allgemeinen unerwünschten Ereignissen, die innerhalb von 4 Tagen nach jeder Impfdosis berichtet wurden, mit der nach Impfung mit Prevenar 7-valent vergleichbar.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (für alle Altersgruppen), für die mindestens ein möglicher Zusammenhang mit der Impfung gesehen wurde, sind nach Häufigkeiten angegeben.
Häufigkeiten werden wie folgt angegeben: 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).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Klinische Studien		
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen (wie allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Ekzem)
	Sehr selten	Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit
	Gelegentlich	Ungewöhnliches Schreien
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit
	Selten	Krampfanfälle (einschließlich Fieberkrämpfe)
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Kawasaki-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Durchfall, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag
	Selten	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen, Rötung, Schwellung an der Injektionsstelle, Fieber (rektal gemessen) ≥38°C (bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren)
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle wie Verhärtung an der Injektionsstelle, Fieber (rektal gemessen) >39°C (bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren)
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hämatom, Blutung und Knötchen an der Injektionsstelle
Zusätzliche Nebenwirkungen, die nach der Auffrischimpfung und/oder Nachholimpfung berichtet wurden:		
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen (bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit (bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber (rektal gemessen) ≥38°C (bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren)

	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle wie Pruritus, Fieber (rektal gemessen) >40°C (bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren), Fieber (rektal gemessen) >39°C (bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren), diffuse Schwellung der Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde, manchmal unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenks
Anwendungserfahrung nach der Markteinführung		
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Hypoton-hyporesponsive Episode

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pneumokokken-Impfstoffe.
ATC-Code: J07AL52.

1. Epidemiologische Daten:

Die 10 Pneumokokken-Serotypen, die in diesem Impfstoff enthalten sind, verursachen am häufigsten durch Pneumokokken verursachte Erkrankungen in Europa. Ca. 56% bis 90% der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) bei Kindern unter 5 Jahren werden durch diese Serotypen verursacht. In dieser Altersgruppe sind die Serotypen 1, 5 und 7F für 3,3% bis 24,1% der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen verantwortlich (abhängig vom Land und des untersuchten Zeitraums).

Eine Pneumonie unterschiedlicher Ätiologie ist weltweit eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität in der Kindheit. In prospektiven Studien wurde geschätzt, dass Streptococcus pneumoniae für 30 – 50% der Pneumonie-Fälle verantwortlich ist.

Die akute Otitis media (AOM) ist eine häufig vorkommende Erkrankung des Kindesalters mit unterschiedlicher Ätiologie. Bakterien können für 60-70% der klinischen AOM-Episoden verantwortlich sein. Streptococcus pneumoniae und nicht-typisierbarer Haemophilus influenzae (NTHi) verursachen weltweit am häufigsten eine bakterielle AOM.

2. Wirksamkeit und Effektivität in klinischen Studien

In einer großen, doppelblinden, Cluster-randomisierten, kontrollierten Phase III/IV-Studie in Finnland (FinIP) wurden die Kinder in 4 Gruppen entsprechend der beiden Impfschemata für Säuglinge (2 Dosen im Alter von 3 und 5 Monaten oder 3 Dosen im Alter von 3, 4, und 5 Monaten für die Grundimmunisierung gefolgt von einer Auffrischimpfung ab einem Alter von 11 Monaten) randomisiert. Die Säuglinge erhielten entweder Synflorix (2/3 der Cluster) oder Hepatitis-Impfstoffe als Kontrolle (1/3 der Cluster). In den Catch-up-Kohorten erhielten die Kinder, die zum Zeitpunkt der ersten Impfstoff-Dosis 7 bis 11 Monate alt waren, Synflorix oder einen Hepatitis-B-Impfstoff als Kontrolle nach einem 2+1-Impfschema. Die Kinder, die zum Zeitpunkt der ersten Impfstoff-Dosis 12 bis 18 Monate alt waren, erhielten 2 Dosen Synflorix oder 2 Dosen eines Hepatitis-A-Impfstoffes (Kontrolle). Die Kinder wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 24 bis 28 Monaten nach der ersten Impfung bezüglich einer invasiven Erkrankung und einer im Krankenhaus diagnostizierten Pneumonie nachbeobachtet. In einer in diese Studie eingebetteten Studie wurden die Kinder bis zu einem Alter von ungefähr 21 Monaten weiter beobachtet, um die Auswirkung auf die nasopharyngeale Besiedlung und eine ärztlich-diagnostizierte AOM, die durch Eltern berichtet wurde, zu untersuchen.

In einer großen randomisierten, doppelblinden klinischen Phase III-Studie (Clinical Otitis Media and Pneumonia Studie – COMPAS), die in Argentinien, Panama und Kolumbien durchgeführt wurde, erhielten gesunde Säuglinge im Alter von 6 bis 16 Wochen entweder Synflorix oder einen Hepatitis B-Impfstoff als Kontrolle im Alter von 2, 4 und 6 Monaten, gefolgt von Synflorix oder einem Hepatitis A-Impfstoff als Kontrolle im Alter von 15 bis 18 Monaten.

2.1 Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (einschließlich Sepsis, Meningitis, bakteriämische Pneumonie und Bakteriämie)

Wirksamkeit/Effektivtät bei einer Säuglings-Kohorte im Alter von unter 7 Monaten zu Beginn der Studie

Die Wirksamkeit oder Effektivität des Impfstoffes wurde gezeigt durch die Verhinderung einer durch Bakterienkultur bestätigten IPD, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht wurde, nachdem Synflorix Säuglingen in einem 2+1- oder 3+1-Impfschema in der FinIP-Studie bzw. in einem 3+1 Impfschema in der COMPAS-Studie verabreicht wurde (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der IPD-Fälle, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht wurden, und Wirksamkeit (COMPAS) oder Effektivität (FinIP) des Impfstoffes bei Säuglingen im Alter von unter 7 Monaten, die mindestens eine Impfstoff-Dosis erhalten hatten (gesamte geimpfte Säuglings-Kohorte)

IPD-Typ	***FinIP***					***COMPAS***		
	Anzahl der IPD-Fälle			***Effektivität des Impfstoffes (95% KI)***		***Anzahl der IPD-Fälle***		***Wirksamkeit des Impfstoffes (95% KI)***
	Synflorix 3+1 Impfschema	Synflorix 2+1 Impfschema	Kontrolle (2)	3+1 Impfschema	2+1 Impfschema	Synflorix 3+1 Impfschema	Kontrolle	3+1 Impfschema
	N 10.273	N 10.054	N 10.200			N 11.798	N 11.799	
Impfstoff-Serotyp IPD(1)	0	1	12	100%(3) (82,8; 100)	91.8%(4) (58,3; 99,6)	0	18	100%(5) (77,3; 100)
Serotyp 6B IPD	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotyp 14 IPD	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

IPD Invasive Pneumokokken-Erkrankung
N Anzahl der Säuglinge pro Gruppe
KI Konfidenzintervall
(1) Abgesehen von den Serotypen 6B und 14, gab es in der FinIP-Studie durch Serotyp 7F (1 Fall in den Synflorix 2+1 Clustern) sowie 18C, 19F und 23F (jeweils 1 Fall in den Kontroll-Clustern) verursachte, durch Bakterienkultur bestätigte IPD-Fälle. In der COMPAS-Studie wurden, zusätzlich zu den Serotypen 6B und 14, die Serotypen 5 (2 Fälle), 18C (4 Fälle) und 23F (1 Fall) in der Kontrollgruppe nachgewiesen.
(2) Die 2 Gruppen der Kontroll-Cluster wurden gepoolt.
(3) p-Wert <0,0001
(4) p-Wert = 0,0009
(5) In der ATP-Kohorte betrug die Wirksamkeit 100% (95% KI: 74,3-100%; 0 versus 16 Fälle).

In der FinIP-Studie betrug die Gesamteffektivität gegen durch Bakterienkultur bestätigte IPD 100% (95% KI: 85,6-100; 0 versus 14 Fälle) beim 3+1-Impfschema, 85,8% (95% KI: 49,1- 97,8; 2 versus 14 Fälle) beim 2+1-Impfschema und 93,0% (95% KI: 74,9-98,9; 2 versus 14 Fälle) ungeachtet des Impfschemas zur Grundimmunisierung. In der COMPAS-Studie betrug die Gesamtwirksamkeit 66,7% (95% KI: 21,8-85,9; 7 versus 21 Fälle).

Effektivität des Impfstoffes nach einer Catch-up-Immunisierung

Unter den 15.447 Kindern in den Catch-up-Kohorten gab es in den Synflorix-Gruppen keinen Fall einer durch Bakterienkultur bestätigten IPD. In den Kontrollgruppen wurden 5 IPD-Fälle beobachtet, die durch im Impfstoff enthaltene Serotypen verursacht wurden (Serotypen 4, 6B, 7F, 14 und 19F).

2.2 Pneumonie

Die Wirksamkeit gegen Pneumonie wurde in der COMPAS-Studie untersucht. In der ATP-Kohorte betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit beginnend 2 Wochen nach der dritten Dosis 23 Monate (Bereich von 0 bis 34 Monate) bei der Interimsanalyse und 30 Monate (Bereich von 0 bis 44 Monate) bei der Analyse am Studienende. Am Ende dieser Nachbeobachtungszeit betrug das mittlere Alter der Kinder für die Interimsanalyse 29 Monate (Bereich von 4 bis 41 Monate) und für die Analyse am Studienende 36 Monate (Bereich von 4 bis 50 Monate). In beiden Analysen war der Anteil der Kinder, die eine Auffrischimpfung in der ATP-Kohorte erhielten, 92,3%.

Die Wirksamkeit von Synflorix gegen erste Episoden einer wahrscheinlich bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonie, die mindestens 2 Wochen nach der Verabreichung der dritten Dosis auftrat, wurde in der ATP-Kohorte in der Interimsanalyse (Ereignisgetrieben, primäres Studienziel) gezeigt (p-Wert ≥0,002).

Eine wahrscheinlich bakterielle, ambulant erworbene Pneumonie (B-CAP) wird definiert als radiologisch bestätigter Fall einer ambulant erworbenen Pneumonie mit entweder einer alveolären Konsolidierung/ Pleuraerguss in der Thorax-Röntgenaufnahme oder mit nicht-alveolären Infiltraten, aber mit einem CRP (C-reaktives Protein)-Wert von ≥ 40 mg/l.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen eine wahrscheinlich bakterielle, ambulant erworbene Pneumonie (B-CAP) in der Interimsanalyse wird in der folgenden Tabelle (Tabelle 2) gezeigt.

Tabelle 2: Anzahl und Anteil der Kinder mit einer ersten Episode einer wahrscheinlich bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonie (B-CAP), die mindestens 2 Wochen nach der Verabreichung der dritten Dosis von Synflorix oder des Kontrollimpfstoffes auftrat, und Wirksamkeit des Impfstoffes

(ATP-Kohorte)

Synflorix N=10.295		***Kontrollimpfstoff N=10.201***		***Wirksamkeit des Impfstoffes***
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% KI: 7,7; 34,2)

N Anzahl der Kinder pro Gruppe

n/% Anzahl/Anteil der Kinder, von denen eine erste Episode einer wahrscheinlich bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonie (B-CAP) mindestens 2 Wochen nach der Verabreichung der dritten Dosis berichtet wurde

KI Konfidenzintervall

In der Interimsanalyse (ATP-Kohorte) betrug die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen erste Episoden einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) mit alveolärer Konsolidierung oder Pleuraerguss (C-CAP, WHO-Definition) 25,7% (95% KI: 8,4; 39,6) und gegen erste Episoden einer klinisch vermuteten CAP mit Überweisung zur Röntgendiagnostik 6,7% (95% KI: 0,7; 12,3).

In der Analyse zum Studienende (ATP-Kohorte) betrug die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen erste Episoden einer B-CAP 18,2% (95% KI: 4,1; 30,3), einer C-CAP 22,4% (95% KI: 5,7; 36,1) und einer klinisch vermuteten CAP mit Überweisung zur Röntgendiagnostik 7,3% (95% KI: 1,6; 12,6). Die Wirksamkeit war 100% (95% KI: 41,9; 100) gegen eine bakteriämische Pneumokokkenpneumonie oder ein Emphysem, die durch einen im Impfstoff enthaltenen Serotyp verursacht wurden. Die Schutzwirkung gegen B-CAP vor der Auffrischimpfung und zum Zeitpunkt oder nach der Auffrischimpfung betrug 13,6% (95% KI: -11,3; 33,0) bzw. 21,7% (95% KI: 3,4; 36,5), gegen C-CAP 15,1% (95% KI: -15,5; 37,6) bzw. 26,3% (95% KI: 4,4; 43,2).

Die Reduktion des Auftretens von B-CAP und C-CAP war bei Kindern im Alter von unter 36 Monaten am höchsten (Wirksamkeit des Impfstoffes von 20,6% (95% KI: 6,5; 32,6) bzw. 24,2% (95% KI: 7,4; 38,0). Die Daten zur Wirksamkeit des Impfstoffes bei Kindern im Alter von über 36 Monaten lassen eine abnehmende Schutzwirkung vermuten. Die Persistenz der Schutzwirkung gegen B-CAP und C-CAP über ein Alter von 36 Monaten hinaus ist derzeit nicht bekannt.

Die Ergebnisse der COMPAS-Studie, die in Lateinamerika durchgeführt wurde, sind wegen der möglichen Unterschiede in der Epidemiologie der Pneumonie in verschiedenen geographischen Regionen mit Vorsicht zu interpretieren.

In der FinIP-Studie betrug die Effektivität des Impfstoffes bezüglich der Reduktion der im Krankenhaus diagnozierten Pneumoniefälle (Bestimmung basierend auf den ICD-10-Codes für Pneumonie) 26,7% (95% KI: 4,9; 43,5) beim 3+1 Impfschema und 29,3% (95% KI: 7,5; 46,3) beim 2+1 Impfschema für Säuglinge. Bei der Catch-up-Impfung betrug die Effektivität des Impfstoffes 33,2% (95 % KI: 3,0; 53,4) in der Alterskohorte 7-11 Monate und 22,4% (95% KI: -8,7; 44,8) in der Alterskohorte 12-18 Monate.

2.3 Akute Otitis media (AOM)

Es wurden zwei Wirksamkeitsstudien, COMPAS und POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen, die Protein D enthalten, durchgeführt: Synflorix bzw. ein 11-valenter Kandidat-Konjugatimpfstoff, der zusätzlich Serotyp 3 enthielt.

In die COMPAS-Studie wurden 7.214 Kinder [gesamte geimpfte Kohorte (TVC)] in die Analyse zur Wirksamkeit gegen AOM aufgenommen, von denen 5.989 Kinder in der ATP-Kohorte waren (Tabelle 3).

Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen AOM(1) in der COMPAS-Studie

Typ oder Ursache der AOM	***Wirksamkeit des Impfstoffes (95% KI)***
	ATP(2)
Klinische AOM	16,1% (-1,1; 30,4)(3)
Jeglicher Pneumokokken-Serotyp	56,1% (13,4; 77,8)
10 Pneumokokken-Serotypen im Impfstoff	67,1% (17,0; 86,9)
Nicht-typisierbarer Haemophilus influenzae (NTHi)	15,0%(4) (-83,8; 60,7)

KI Konfidenzintervall

(1) Erste Episode

(2) Nachbeobachtung über maximal 40 Monate beginnend 2 Wochen nach der dritten Dosis der Grundimmunisierung

(3) Nicht statistisch signifikant durch vordefinierte Kriterien (einseitiger p-Wert=0,032). Allerdings betrug die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen die erste klinische Episode einer AOM in der TVC-Kohorte 19% (95% KI: 4,4; 31,4).

(4) Statistisch nicht signifikant.

In einer anderen großen randomisierten, doppelblinden klinischen Studie (POET), die in der Tschechischen Republik und in der Slowakei durchgeführt wurde, erhielten 4.907 Säuglinge/Kinder (ATP-Kohorte) entweder einen 11-valenten Kandidatimpfstoff (11 Pn-PD), der die 10 Serotypen von Synflorix enthält (sowie zusätzlich Serotyp 3, für den keine Wirksamkeit gezeigt werden konnte) oder einen Kontroll-Impfstoff (Hepatitis-A-Impfstoff) entsprechend einem 3, 4, 5- und 12-15-Monate- Impfschema.

Die Wirksamkeit des 11-valenten Impfstoffes (11-Pn-PD) gegen das erste Auftreten einer AOM-Episode, die

durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht wird, betrug 52,6% (95% KI: 35,0; 65,5). Eine Serotypen-spezifische Wirksamkeit gegen eine erste AOM-Episode wurde für die Serotypen 6B (86,5%; 95% KI: 54,9; 96,0), 14 (94,8%; 95% KI: 61,0; 99,3), 19F (43,3%; 95% KI: 6,3; 65,4) und 23F (70,8%; 95% KI: 20,8; 89,2) gezeigt. Für die anderen Serotypen im Impfstoff war die Anzahl der AOM-Fälle zu niedrig, um daraus auf die Wirksamkeit zu schließen. Die Wirksamkeit gegen jede durch einen Pneumokokken-Serotypen verursachte AOM-Episode betrug 51,5% (95% KI: 36,8; 62,9). Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen eine durch NTHi verursachte erste AOM- Episode betrug 31,1% (95% KI: -3,7; 54,2; nicht signifikant). Die Wirksamkeit gegen jede durch NTHi verursachte AOM-Episode betrug 35,3% (95% KI: 1,8; 57,4). Die geschätzte Wirksamkeit des Impfstoffes gegen jede klinische Episode einer akuten Otitis media, unabhängig von der Ätiologie, betrug 33,6% (95% KI: 20,8; 44,3).
Basierend auf einem immunologischen „Bridging“ der funktionalen Immunantwort (OPA) von Synflorix mit dem in der POET-Studie verwendeten 11-valenten Impfstoff wird erwartet, dass Synflorix eine vergleichbare Schutzwirkung gegen durch Pneumokokken verursachte AOM aufweist.
In der COMPAS-Studie (basierend auf den wenigen berichteten Fällen) oder POET-Studie wurde kein vermehrtes Auftreten einer AOM, die durch andere bakterielle Erreger oder nicht im Impfstoff enthaltene/nicht Impfstoff-ähnliche Serotypen verursacht wird, beobachtet.
Die Effektivität gegen eine ärztlich-diagnostizierte AOM, die durch Eltern berichtet wurde, wurde in der in die FinIP-Studie eingebetteten Studie untersucht. Die Effektivität des Impfstoffes in der geimpften Säuglingskohorte für diesen AOM-Endpunkt betrug 6,1% (95% KI: -2,7; 14,1) für das 3+1-Impfschema und 7,4% (95% KI: -2,8; 16,6) für das 2+1-Impfschema.

2.4 Auswirkung auf die nasopharyngeale Besiedlung (NPC)

Der Effekt von Synflorix auf die nasopharyngeale Besiedlung wurde in 2 doppelblinden, randomisierten Studien im Vergleich zu einer nicht-aktiven Kontrolle untersucht, und zwar in der in die FinIP-Studie eingebetteten Studie in Finnland (5.023 Kinder) und in der COMPAS-Studie (1.700 Kinder).
In beiden Studien verringerte Synflorix die Besiedlung mit einem der im Impfstoff enthaltenen Serotypen; gleichzeitig wurde ein offensichtlicher Anstieg der nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen (ausgenommen die Impfstoff-ähnlichen Serotypen) nach der Auffrischimpfung beobachtet. Die Ergebnisse waren in allen Analysen der COMPAS-Studie statistisch nicht signifikant. Allerdings gab es zusammen genommen einen Trend für eine Abnahme der gesamten Pneumokokken- Besiedlung.
In beiden Studien gab es eine signifikante Abnahme der Serotypen 6B und 19F. In der eingebetteten finnischen Studie wurde auch eine signifikante Reduktion der Serotypen 14, 23F und, für das 3-Dosen-Grundimmunisierungsschema, des kreuzreaktiven Serotyps 19A beobachtet.

3. Effektivität während der Anwendung nach der Markteinführung

In Brasilien wurde Synflorix in das nationale Impfprogramm unter Verwendung eines 3+1 Impfschemas für Säuglinge (Grundimmunisierung im Alter von 2, 4, 6 Monaten und eine Auffrischimpfung im Alter von 12 Monaten) und einer Catch-up-Immunisierung bei Kindern bis zum Alter von 2 Jahren aufgenommen. Fast 3 Jahre nach der Einführung von Synflorix wurde in einer Fall- Kontroll-Studie mit paarweiser Zuordnung eine signifikante Abnahme der durch Kultur oder PCR bestätigten IPD, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht wurde, und einer durch die einzelnen Serotypen 6B, 14 und 19A verursachten IPD berichtet.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Effektivität von Synflorix gegen IPD in Brasilien

IPD-Typ(1)	***Adjustierte Effektivität(2)*** ***% (95% KI)***
IPD durch einen Impfstoff-Serotyp(3)	83,8% (65,9;92,3)
-Invasive Pneumonie oder Bakteriämie	81,3% (46,9;93,4)
-Meningitis	87,7% (61,4;96,1)
IPD durch einzelne Serotypen(4)	
-6B	82,8% (23,8;96,1)
-14	87,7% (60,8;96,1)
-19A	82,2% (10,7;96,4)

(1) Durch Kultur oder PCR bestätigte IPD
(2) Die adjustierte Effektivität stellt die Reduktion der IPD-Fälle in Prozent der mit Synflorix geimpften im Vergleich zur ungeimpften Gruppe unter Kontrolle von verzerrenden Störfaktoren dar.
(3) Durch Kultur oder PCR bestätigte und durch die Serotypen 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F oder 23F verursachte Fälle sind in die Analyse eingegangen.
(4) Einzelne Serotypen, für die statistische Signifikanz in der Effektivitäts-Analyse unter Kontrolle von verzerrenden Störfaktoren erreicht wurde (es wurde keine Adjustierung bezüglich der Multiplizität durchge-

führt).
In Finnland wurde Synflorix in das nationale Impfprogramm mit einem 2+1-Impfschema für Säuglinge (Grundimmunisierung im Alter von 3- und 5 Monaten und eine Auffrischimpfung im Alter von 12 Monaten) und ohne Catch-up-Immunisierung aufgenommen. Ein Vergleich vor und nach der Einführung des Impfprogramms deutet auf eine signifikante Abnahme der Inzidenz einer durch Kultur bestätigten IPD, einer durch einen der Impfstoff-Serotypen verursachten IPD und einer durch den Serotyp 19A verursachten IPD hin.

Tabelle 5: IPD-Raten und die entsprechende Reduktion in Finnland

IPD	***Inzidenz pro 100.000 Personen-Jahre***		***Relative Reduktion (1) % (95% KI)***
	Vor Einführung des Impfprogramms	***Nach Einführung des Impfprogramms***	
Durch Kultur bestätigt	62,9	12,9	80% (72;85)
Durch einen Impfstoff-Serotyp verursacht (2)	49,1	4,2	92% (86;95)
Durch Serotyp 19A verursacht	5,5	2,1	62% (20;85)

(1) Die relative Reduktion zeigt, um wie viel die IPD-Inzidenz bei Kindern ≤5 Jahren in der Synflorix-Kohorte (3 Jahre Beobachtungszeitraum nach der Einführung des Impfprogramms) reduziert wurde im Vergleich zu nicht-geimpften historischen Kohorten, die bezüglich Alter und Saison paarweise zugeordnet wurden (jeweils 3 Jahre Beobachtungszeitraum vor der Einführung von Synflorix in das nationale Impfprogramm).

(2) Durch Kultur bestätigte Fälle, die durch die Serotypen 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F oder 23F verursacht wurden, sind in die Analyse eingegangen.

In Quebec (Kanada) wurde Synflorix in das Impfprogramm für Säuglinge (2 Dosen zur Grundimmunisierung im Alter von unter 6 Monaten und eine Auffrischimpfung im Alter von 12 Monaten) aufgenommen, nachdem 4,5 Jahre Prevenar 7-valent verwendet wurde. 1,5 Jahre nach der Einführung von Synflorix mit einer über 90%igen Abdeckung in der impfrelevanten Altersgruppe wurde eine Abnahme der Inzidenz von IPD-Fällen beobachtet, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht wurden (im Wesentlichen durch Veränderungen der durch den Serotyp 7F verursachten Erkrankungen). Dabei kam es nicht zu einer gleichzeitigen Zunahme der IPD-Fälle, die durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen verursacht wurden. Insgesamt betrug die Inzidenz für IPD 35/100.000 Personen-Jahre in den Kohorten, die Synflorix erhielten und 64/100.000 Personen-Jahre in den Kohorten, die Prevenar 7-valent erhielten. Dies ist ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,03). Aus Beobachtungsstudien dieses Typs kann kein direkter ursächlicher Zusammenhang abgeleitet werden.

4. Daten zur Immunogenität

4.1 Immunologische Nicht-Unterlegenheit gegenüber Prevenar 7-valent

Wie von der WHO empfohlen, basierte die Bewertung der potentiellen Wirksamkeit gegen IPD vor der Zulassung auf einem Vergleich der Immunantwort auf die sieben Serotypen, die sowohl in Synflorix enthalten sind als auch in einem anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 7- valent), für den die Schutzwirkung bereits früher bewertet wurde. Die Immunantwort auf die drei zusätzlichen Serotypen in Synflorix wurde ebenfalls bestimmt.

In einer vergleichenden Head-to-Head-Studie mit Prevenar 7-valent wurde die Nicht-Unterlegenheit der Immunantwort von Synflorix (mit ELISA bestimmt) für alle Serotypen außer 6B und 23F gezeigt (die obere Grenze des 96,5%igen Konfidenzintervalls der Differenz zwischen den Gruppen war >10%) (Tabelle 6). 65,9% bzw. 81,4% der Säuglinge, die im Alter von 2, 3 und 4 Monaten mit Synflorix geimpft wurden, erreichten einen Monat nach der dritten Dosis den Antikörper- Schwellenwert (d.h. 0,20 µg/ml) gegen die Serotypen 6B bzw. 23F. Die entsprechenden Werte nach drei Dosen von Prevenar 7-valent betrugen 79,0% bzw. 94,1%. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist unklar, weil Synflorix in einer doppelblinden, Clusterrandomisierten, klinischen Studie wirksam gegen eine durch Serotyp 6B verursachte IPD war (siehe Tabelle 1).

Der Anteil der geimpften Säuglinge, die den Antikörper-Schwellenwert gegen die drei zusätzlichen Serotypen in Synflorix (1, 5 und 7F) erreichten, betrug 97,3%, 99,0% bzw. 99,5% und war mindestens genauso gut wie die aggregierte Immunantwort von Prevenar 7-valent gegen die sieben gemeinsamen Serotypen (95,8%).

Tabelle 6: Vergleichende Analyse zwischen Prevenar 7-valent und Synflorix: Anteil der Säuglinge mit einer Antikörper-Konzentration >0,20 µg/ml einen Monat nach der dritten Dosis

Antikörper	***Synflorix***		***Prevenar 7-valent***		***Unterschiede in % ≥0,20 µg/ml (Prevenar 7-valent minus SYNFLORIX)***		
	N	***%***	***N***	***%***	***%***	***96,5% KI***	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71

Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Im Vergleich zu Prevenar 7-valent waren nach der Grundimmunisierung die durch Synflorix induzierten mittleren geometrischen Antikörper-Konzentrationen (GMCs) gegen die sieben gemeinsamen Serotypen niedriger. Die GMCs vor der Auffrischimpfung (8 bis 12 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung) waren vergleichbar für die beiden Impfstoffe. Nach der Auffrischimpfung waren die durch Synflorix induzierten GMCs für die meisten gemeinsamen Serotypen niedriger als durch Prevenar 7-valent.

In der selben Studie wurde gezeigt, dass Synflorix funktionale Antikörper gegen alle im Impfstoff enthaltenen Serotypen induziert. Für jeden der sieben gemeinsamen Serotypen erreichten 87,7% bis 100% der mit Synflorix geimpften Säuglinge und 92,1% bis 100% der mit Prevenar 7-valent geimpften Säuglinge einen OPA-Titer ≥8 einen Monat nach der dritten Dosis. Der Unterschied zwischen beiden Impfstoffen hinsichtlich des Anteils der Säuglinge mit OPA-Titern ≥8 war <5% für alle gemeinsamen Serotypen, einschließlich 6B und 23F. Nach der Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung waren die mittleren geometrischen OPA-Antikörpertiter (GMTs) für die sieben gemeinsamen Serotypen, außer für Serotyp 19F, bei Synflorix niedriger als bei Prevenar 7-valent.

Für die Serotypen 1, 5 und 7F betrug der Anteil der mit Synflorix geimpften Säuglinge/Kinder, die einen OPA-Titer ≥8 erreichten, 65,7%, 90,9% bzw. 99,6% nach der Grundimmunisierung und 91,0%, 96,3% bzw. 100% nach der Auffrischimpfung. Die Höhe der OPA-Antikörperantwort auf die Serotypen 1 und 5 war niedriger als die Antwort auf jeden der anderen Serotypen. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die Schutzwirkung sind nicht bekannt. Die Immunantwort auf Serotyp 7F war im selben Bereich wie die gegen die sieben in beiden Impfstoffen enthaltenen Serotypen.

Es wurde auch gezeigt, dass Synflorix eine Immunantwort gegen den kreuzreaktiven Serotyp 19A induziert. Einen Monat nach der Auffrischimpfung erreichten 48,8% (95% KI: 42,9;54,7) der geimpften Kinder einen OPA-Titer ≥8.

Die Verabreichung einer vierten Dosis (Auffrischimpfung) im zweiten Lebensjahr induzierte eine anamnestische Immunantwort auf die im Impfstoff enthaltenen Serotypen und auf den kreuzreaktiven Serotyp 19A (mit ELISA und OPA gemessen). Dies zeigt, dass nach der 3-Dosen-Grundimmunisierung ein immunologisches Gedächtnis induziert wird.

4.2 Zusätzliche Daten zur Immunogenität

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten

Grundimmunisierung mit 3 Dosen

In insgesamt acht Studien, die in unterschiedlichen Ländern in Europa, in Chile und auf den Philippinen durchgeführt wurden, wurde die Immunogenität von Synflorix nach einem 3-Dosen- Grundimmunisierungsschema unter Anwendung verschiedener Impfschemata (6-10-14-Wochen, 2-3- 4-, 3-4-5- oder 2-4-6-Monate) untersucht (N=3.089). In sechs klinischen Studien wurde eine vierte Dosis (Auffrischung) an 1.976 Kinder verabreicht. Im Allgemeinen wurde für die verschiedenen Impfschemata eine vergleichbare Immunantwort beobachtet, jedoch wurde für das 2-4-6-Monate- Impfschema eine leicht höhere Immunantwort festgestellt.

Grundimmunisierung mit 2 Dosen

In einer klinischen Studie wurde die Immunogenität von Synflorix bei Säuglingen unter 6 Monaten nach einer Grundimmunisierung mit 2 oder 3 Dosen untersucht.

Obwohl es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Anteils der Säuglinge mit Antikörper-Konzentrationen ≥0,20 µg/ml (ELISA) gab, war diesbezüglich der Anteil der Säuglinge für die Serotypen 6B und 23F niedriger als für die anderen Impfstoff-Serotypen (Tabellen 7 und 8). Bei der Anwendung eines 2-Dosen-Grundimmunisierungsschemas erreichten im Vergleich zum 3-Dosen-Grundimmunisierungsschema weniger Säuglinge einen OPA-Titer ≥8 für die Serotypen 6B, 18C und 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% beim 2-Dosenschema bzw. 88,9%, 96,2%, 97,7% beim 3-Dosenschema). Insgesamt war die Persistenz der Immunantwort bis zur Auffrischimpfung im Alter von 11 Monaten in der Gruppe mit dem 2-Dosen-Grundimmunisierungsschema niedriger. Bei beiden Dosierungsschemata wurde eine Booster-Antwort auf alle Impfstoff-Serotypen beobachtet (Tabellen 7 und 8). Dies zeigt, dass ein immunologisches Priming stattgefunden hat. Nach der Auffrischimpfung war bei Anwendung des 2-Dosenschemas der Anteil der Kinder mit OPA-Titern ≥8 kleiner für die Serotypen 5 (87,2% versus 97,5% bei Anwendung des 3-Dosenschemas) und 6B (81,1% versus 90,3%). Die Immunantwort gegen alle anderen Serotypen war vergleichbar.

Tabelle 7: Anteil an Säuglingen mit Antikörper-Konzentrationen ≥0,20 µg/ml einen Monat nach der Grundimmunisierung (2-Dosenschema) und einen Monat nach der Auffrischimpfung

Antikörper	***≥0,2 µg/ml (ELISA)***					
	Nach der Grundimmunisierung			***Nach der Auffrischimpfung***		
	%	***95% KI***		***%***	***95% KI***	
Anti-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Anti-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Anti-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100

Anti-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Anti-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Anti-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Anti-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Anti-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Anti-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Anti-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

Tabelle 8: Anteil an Säuglingen mit Antikörper-Konzentrationen ≥0,20 µg/ml einen Monat nach der Grundimmunisierung (3-Dosenschema) und einen Monat nach der Auffrischimpfung

Antikörper	***≥0,2 µg/ml (ELISA)***					
	Nach der Grundimmunisierung			***Nach der Auffrischimpfung***		
	%	***95% KI***		***%***	***95% KI***	
Anti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Anti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Anti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Anti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Anti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Anti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Anti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Für den kreuzreaktiven Serotyp 19A wurden nach der Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung vergleichbare Antikörper-GMCs (ELISA) mit dem 2-Dosen-wie mit dem 3-Dosenschema beobachtet (2-Dosenschema: 0,14 µg/ml (95% KI: 0,12;0,17) und 0,73 µg/ml (95% KI: 0,58;0,92); 3-Dosenschema: 0,19 µg/ml (95% KI: 0,16;0,24) und 0,87 µg/ml (95% KI: 0,69;1,11)).

Der Anteil der Kinder mit OPA-Titern ≥ 8 und die GMTs nach der Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung waren mit dem 2-Dosenschema niedriger als mit dem 3-Dosenschema. Bei beiden Impfschemata wurde eine Booster-Antwort auf die Auffrischimpfung beobachtet, was auf ein immunologisches Priming hinweist.

Die klinischen Konsequenzen einer niedrigeren Immunantwort nach der Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung mit einem 2-Dosen-Grundimmunisierungsschema sind nicht bekannt.

Immungedächtnis

In der Nachbeobachtungsphase der Studie zur Auswertung des 2- und 3-Dosen- Grundimmunisierungsschemas wurde eine Persistenz der Antikörper bei Kindern im Alter von 36 bis 46 Monaten gezeigt, die eine 2 Dosen-Grundimmunisierung plus Auffrischimpfung erhalten hatten. Mindestens 83,7% der Kinder blieben für die im Impfstoff enthaltenen Serotypen und den kreuzreaktiven Serotyp 19A seropositiv. Von den Kindern, die eine 3 Dosen-Grundimmunisierung plus Auffrischimpfung erhalten hatten, blieben mindestens 96,5% der Kinder für die im Impfstoff enthaltenen Serotypen und 86,4% der Kinder für Serotyp 19A seropositiv. Nach einer Einzeldosis Synflorix, die im 4. Lebensjahr als „Challenge“-Dosis verabreicht wurde, war der relative Anstieg der Antikörper-GMCs (ELISA) und OPA-GMTs bei Kindern, die nach dem 2-Dosen- oder dem 3-Dosen- Grundimmunisierungsschema geimpft worden waren, vergleichbar. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei grundimmunisierten Kindern ein immunologisches Gedächtnis für alle Impfstoff-Serotypen und den kreuzreaktiven Serotyp 19A besteht.

Nicht geimpfte Säuglinge und Kinder im Alter von ≥ 7 Monaten

Die Immunantwort durch Synflorix bei zuvor nicht geimpften älteren Kindern wurde in drei klinischen Studien untersucht.

In der ersten klinischen Studie wurde die Immunantwort auf die im Impfstoff enthaltenen Serotypen und den kreuzreaktiven Serotyp 19A bei Säuglingen im Alter von 7 bis 11 Monaten, bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten und bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren untersucht:

- Kinder im Alter von 7 bis 11 Monaten erhielten 2 Dosen zur Grundimmunisierung gefolgt von einer Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr. Die Immunantwort nach der Auffrischimpfung war in dieser Altersgruppe vergleichbar mit der Immunantwort bei Säuglingen im Alter von unter 6 Monaten, die 3 Dosen zur Grundimmunisierung erhalten hatten.
- Bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten war die Immunantwort nach Verabreichung von 2 Dosen mit der Antwort vergleichbar, die bei Säuglingen im Alter von unter 6 Monaten nach der Verabreichung von 3 Dosen erreicht wurde. Eine Ausnahme waren die Impfstoff-Serotypen 18C und 19F sowie Serotyp 19A, für die eine höhere Immunantwort in der Altersgruppe 12-23 Monate beschrieben wurde.
- Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die 1 Dosis erhielten, waren die Antikörper-GMCs (ELISA) für 6 der im Impfstoff enthaltenen Serotypen sowie für Serotyp 19A vergleichbar mit denen, die bei Säuglingen

im Alter von unter 6 Monaten mit einem 3-Dosen-Impfschema erreicht wurden. Für 4 der im Impfstoff enthaltenen Serotypen (1, 5, 14 und 23F) waren sie dagegen niedriger als bei den Säuglingen. Die OPA-GMTs waren nach Verabreichung einer Dosis vergleichbar oder höher als die bei Säuglingen im Alter von unter 6 Monaten nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen, außer für Serotyp 5.

In der zweiten klinischen Studie induzierte eine weitere Dosis, die vier Monate nach zwei Catch-up-Dosen im Alter von 12 bis 20 Monaten verabreicht wurde, einen deutlichen Anstieg der Antikörper-GMCs (ELISA) und OPA-GMTs (wenn die Immunantwort vor und nach der letzten Dosis verglichen wurde). Dies zeigt, dass mit zwei Catch-up-Dosen eine ausreichende Grundimmunisierung erreicht wird.

Die dritte Studie zeigte, dass durch die Verabreichung von 2 Dosen im Abstand von 2 Monaten, beginnend im Alter von 36 bis 46 Monaten, höhere Antikörper-GMCs (ELISA) und OPA-GMTs für jeden Impfstoff-Serotyp und den kreuzreaktiven Serotyp 19A erzielt wurden als einen Monat nach der Grundimmunisierung von Säuglingen mit 3 Dosen. Der Anteil der Kinder mit einer Antikörper- Konzentration ≥0,20 µg/ml (ELISA) oder einem OPA-Titer von ≥8 war für jeden Impfstoff-Serotyp in der Catch-up-Gruppe vergleichbar oder höher als bei Säuglingen nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen.

Die Langzeit-Persistenz der Antikörper bei Säuglingen nach der Grundimmunisierungsserie plus Auffrischimpfung oder bei älteren Kindern nach einem 2-Dosen-Grundimmunisierungsschema wurde nicht untersucht.

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Synflorix zur Auffrischimpfung an Kinder im zweiten Lebensjahr, die mit 3 Dosen Prevenar 7-valent grundimmunisiert wurden, sicher verabreicht werden kann. Diese Studie hat gezeigt, dass die Immunantwort gegen die sieben gemeinsamen Serotypen nach einer Auffrischimpfung mit Synflorix oder Prevenar 7-valent vergleichbar war. Jedoch werden die Kinder, die Prevenar 7-valent zur Grundimmunisierung erhalten, nicht gegen die zusätzlich in Synflorix enthaltenen Serotypen (1, 5 und 7F) immunisiert. Daher kann die Schutzrate und -dauer gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen und Otitis media, die durch diese 3 Serotypen verursacht werden, bei Kindern in dieser Altersgruppe nach einer Dosis Synflorix nicht vorhergesagt werden.

4.3 Immunogenitätsdaten bei Frühgeborenen

Die Immunogenität von Synflorix wurde bei sehr frühgeborenen (27. bis 30. Schwangerschaftswoche) (N=42), frühgeborenen (31. bis 36. Schwangerschaftswoche) (N=82) und reifgeborenen Säuglingen (Schwangerschaftswoche >36 Wochen) (N=132) nach Verabreichung von 3 Dosen zur Grundimmunisierung (Impfung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten) untersucht. Bei 44 sehr frühgeborenen, 69 frühgeborenen und 127 reifgeborenen Säuglingen wurde die Immunogenität nach Verabreichung einer vierten Dosis (Auffrischimpfung) im Alter von 15 bis 18 Monaten untersucht.

Einen Monat nach der Grundimmunisierung (d.h. nach der dritten Dosis) erreichten mindestens 92,7% der Säuglinge Antikörper-Konzentrationen ≥0,2 µg/ml (ELISA) für jeden Impfstoff-Serotyp.

Mindestens 81,7% der Säuglinge erreichten OPA-Titer ≥8, mit Ausnahme von Serotyp 1 (mindestens 58,8% mit OPA-Titern ≥8). Für alle Säuglinge wurden vergleichbare Antikörper-GMCs und OPA-GMTs beobachtet, mit Ausnahme der Serotypen 4, 5, 9V und des kreuzreaktiven Serotyps 19A (niedrigere Antikörper-GMCs bei sehr frühgeborenen Säuglingen), bzw. 9V (niedrigere Antikörper-GMCs bei frühgeborenen Säuglingen). Für Serotyp 5 wurden niedrigere OPA-GMTs bei sehr frühgeborenen Säuglingen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist nicht bekannt.

Einen Monat nach der Auffrischimpfung stiegen die Antikörper-GMCs (ELISA) und OPA-GMTs für jeden Impfstoff-Serotyp und den kreuzreaktiven Serotyp 19A. Dies zeigt, dass ein Immungedächtnis vorhanden ist. Für alle Säuglinge wurden vergleichbare Antikörper-GMCs und OPA-GMTs beobachtet, mit Ausnahme niedrigerer OPA-GMTs für Serotyp 5 bei sehr frühgeborenen Säuglingen. Insgesamt erreichten mindestens 97,6% der Säuglinge Antikörper-Konzentrationen ≥0,2 µg/ml (ELISA) und mindestens 91,9% erreichten OPA-Titer ≥8 für jeden Impfstoff-Serotyp.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Synflorix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei durch Streptococcus pneumoniae verursachten Erkrankungen und bei durch Haemophilus influenzae verursachter akuter Otitis media gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Einzelgabe und wiederholter Gabe mit einer 11-valenten Formulierung, die repräsentativ für Synflorix ist, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Adsorbens 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

Fertigspritze

4 Jahre

Glasfläschchen

3 Jahre

Mehrdosenbehältnis

3 Jahre

Es wird empfohlen, den Impfstoff nach dem ersten Öffnen des Mehrdosenbehältnisses sofort zu verabreichen. Wenn der Impfstoff nicht sofort verabreicht wird, sollte er im Kühlschrank (2°C – 8°C) gelagert werden. Falls der Impfstoff nicht innerhalb von 6 Stunden verabreicht wird, ist er zu verwerfen.

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.

Mehrdosenbehältnis

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) mit oder ohne Kanülen/Nadeln. Packungsgrößen zu 1, 10 oder 50.

Glasfläschchen

0,5 ml Suspension in einem Glasfläschchen (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi). Packungsgrößen zu 1, 10 oder 100.

Mehrdosenbehältnis

1 ml Suspension in einem Glasfläschchen (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) für 2 Dosen. Packungsgröße zu 100.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fertigspritze

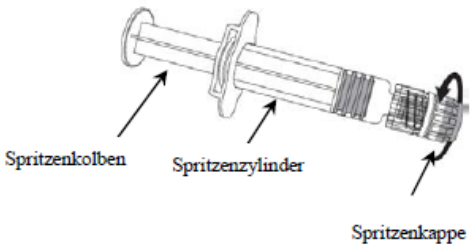
Bei Lagerung der Fertigspritze kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.

Vor der Verabreichung ist der Inhalt der Fertigspritze – vor und nach dem Schütteln – per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Der Impfstoff sollte Raumtemperatur erreichen, bevor er verabreicht wird. Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.

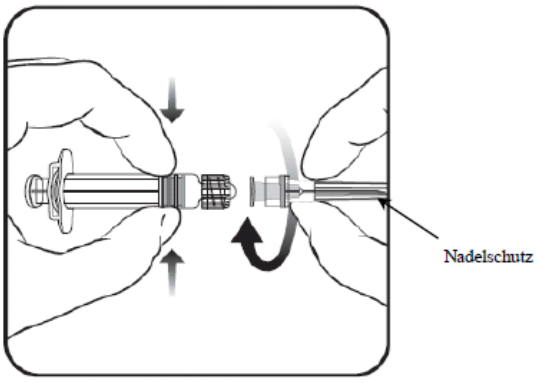
Anleitung für die Verabreichung des Impfstoffes

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



2. Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt.

3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.



Glasfläschchen
Bei Lagerung des Glasfläschchens kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.
Vor der Verabreichung ist der Inhalt des Glasfläschchens – vor und nach dem Schütteln – per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
Der Impfstoff sollte Raumtemperatur erreichen, bevor er verabreicht wird. Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.
Mehrdosenbehältnis
Bei Lagerung des Glasfläschchens kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.
Vor der Verabreichung ist der Inhalt des Glasfläschchens – vor und nach dem Schütteln – per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
Der Impfstoff sollte Raumtemperatur erreichen, bevor er verabreicht wird. Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.
Bei Verwendung eines Mehrdosenbehältnisses muss jede Dosis (0,5 ml) mit einer sterilen Kanüle/Nadel und Injektionsspritze entnommen werden, und es sollten Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Kontamination des Inhalts getroffen werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l´Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgien

8. Zulassungsnummer
EU/1/09/508/001-010

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
30. März 2009 / 21. Februar 2014

10. Stand der Information
Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.