Prevenar Injektionssuspension

Pneumokokkensaccharid-Konjugatimpfstoff, adsorbiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 0,5 ml Dosis enthält:
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 4* 2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6B* 4 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 9V* 2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 14* 2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 18C* 2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19F* 2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 23F* 2 Mikrogramm
* konjugiert an das CRM_{197}-Trägerprotein und adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,5 mg)
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionssuspension.
Der Impfstoff ist eine homogene, weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen durch Streptococcus pneumoniae-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F verursachte Erkrankungen (einschließlich Sepsis, Meningitis, Pneumonie, Bakteriämie und akute Otitis media) bei Säuglingen und Kindern ab einem Alter von 2 Monaten bis zum vollendeten 5. Lebensjahr (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).
Bezüglich der Anzahl der in den unterschiedlichen Altersgruppen zu verabreichenden Dosen siehe Abschnitt 4.2.
Die Anwendung von Prevenar sollte auf der Basis öffentlicher Empfehlungen erfolgen, und das Ausmaß der invasiven Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
Die Impfschemata für Prevenar sollten den offiziellen Impfempfehlungen folgen.
Säuglinge im Alter von 2 – 6 Monaten:
Die Grundimmunisierung besteht aus drei Dosen mit je 0,5 ml, die erste Dosis normalerweise verabreicht im Alter von 2 Monaten und mit einem Zeitabstand von mindestens 1 Monat zwischen den Dosen. Eine vierte Dosis wird im zweiten Lebensjahr empfohlen.
Wird Prevenar als Bestandteil eines Routine-Impfprogramms für Säuglinge verabreicht, kann ein alternatives Impfschema mit 2 Dosen in Betracht gezogen werden. Die erste Dosis kann ab einem Alter von 2 Monaten verabreicht werden, die zweite Dosis im Abstand von mindestens 2 Monaten, gefolgt von einer dritten (Booster-) Impfung im Alter von 11-15 Monaten (siehe Abschnitt 5.1).
Zuvor nicht geimpfte Kleinkinder und Kinder:Säuglinge im Alter von 7 – 11 Monaten:
zwei Dosen mit je 0,5 ml, mit einem Zeitabstand von mindestens 1 Monat zwischen den Dosen. Eine dritte Dosis wird im zweiten Lebensjahr empfohlen.
Kinder im Alter von 12 – 23 Monaten:
zwei Impfdosen mit je 0,5 ml, mit einem Zeitabstand von mindestens 2 Monaten zwischen den Dosen. Kinder im Alter von 24 Monaten – 5 Jahren: eine Einzeldosis.
Die Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung nach diesen Impfschemata wurde nicht untersucht.
Art der Anwendung
Der Impfstoff sollte durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die zu bevorzugenden Stellen sind der anterolaterale Oberschenkel (Musculus vastus lateralis) bei Säuglingen oder der Musculus deltoideus des Oberarmes bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Diphtherie-Toxoid.
Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Prevenar an Säuglinge und Kinder, die unter 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

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes eine geeignete medizinische Versorgung und Überwachung gewährleistet sein.
Wenden Sie Prevenar nicht intravenös an.

Das mögliche Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer 48-72 Stunden langen respiratorischen Überwachung sollte erwogen werden, wenn die Grundimmunisierung an extrem Frühgeborene (geboren in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) und insbesondere an solche mit anamnestisch unreifen Atemwegen verabreicht wird. Da der Nutzen der Impfung in dieser Kindergruppe hoch ist, sollte die Impfung nicht vorenthalten oder verschoben werden.
Prevenar bietet keinen Schutz gegen andere Streptococcus pneumoniae-Serotypen als die in dem Impfstoff enthaltenen sowie gegen andere Mikroorganismen, die invasive Erkrankungen oder Otitis media verursachen.
Dieser Impfstoff sollte nicht an Säuglinge oder Kinder verabreicht werden, die unter Thrombozytopenie oder einer anderen Koagulationsstörung leiden, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert wäre, es sei denn, der potentielle Nutzen überwiegt deutlich das Risiko der Anwendung.
Obwohl es zu einer Antikörper-Antwort gegen das Diphtherie-Toxoid kommen kann, ist die Impfung mit diesem Impfstoff kein Ersatz für eine routinemäßige Diphtherie-Impfung.
Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren wurde ein Einzeldosis-Impfschema benutzt. Im Vergleich zu Säuglingen und jüngeren Kleinkindern wurde bei Kindern, die älter als 24 Monate waren, eine höhere Rate lokaler Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
Kinder mit eingeschränkter Immunantwort, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defektes, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, können auf die aktive Immunisierung mit einer verringerten Antikörper-Antwort reagieren.
Es liegen begrenzte Daten vor, die belegen, dass Prevenar (Grundimmunisierung mit drei Dosen) bei Säuglingen und Kleinkindern mit Sichelzell-Krankheit eine akzeptable Immunantwort induziert; das beobachtete Sicherheitsprofil war für Kinder mit Sichelzell-Krankheit und Kinder ohne hohes Risiko ähnlich (siehe Abschnitt 5.1). Für Kinder aus anderen bestimmten Hochrisikogruppen für eine invasive Pneumokokken-Erkrankung (wie z.B. Kinder mit einer anderen angeborenen oder erworbenen Milzfunktionsstörung, HIV-Infektion, Krebserkrankung, nephrotischem Syndrom) sind noch keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität verfügbar. Über die Impfung in Hochrisikogruppen sollte individuell entschieden werden.
Kinder unter 2 Jahren sollten die altersgerechte Prevenar-Grundimmunisierung erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung des Pneumokokken Konjugatimpfstoffes ersetzt nicht die Anwendung von 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffen bei Kindern im Alter von mindestens 24 Monaten mit Erkrankungen, durch die sie ein höheres Risiko einer invasiven Erkrankung durch Streptococcus pneumoniae haben (wie Sichelzell-Krankheit, Asplenie, HIV-Infektion, chronische Erkrankungen oder geschwächtes Immunsystem). Wann immer empfohlen, sollten Risikokinder, die mindestens 24 Monate alt sind und die bereits mit Prevenar geimpft wurden, den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff erhalten. Der Zeitabstand zwischen dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar) und dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff sollte nicht weniger als 8 Wochen betragen. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, ob die Gabe eines 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffes an ungeimpfte Kinder oder an Kinder, die mit Prevenar geimpft wurden, zu einer eingeschränkten Immunantwort gegenüber weiteren Prevenar-Dosen führen könnte.
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Prevenar mit hexavalenten Impfstoffen (DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB) sollte der Arzt berücksichtigen, dass Daten aus klinischen Studien darauf hindeuten, dass der Anteil von Fieberreaktionen höher ist als nach alleiniger Anwendung von hexavalenten Impfstoffen. Diese Reaktionen waren größtenteils moderat (weniger als oder gleich 39 °C) und vorübergehend (siehe Abschnitt 4.8).
Die Behandlung mit Antipyretika sollte entsprechend nationalen Behandlungsstandards erfolgen.
Die prophylaktische Gabe von Antipyretika wird empfohlen:
- für alle Kinder, die Prevenar zeitgleich mit Impfstoffen erhalten, die eine Ganzkeim-Pertussis-Komponente enthalten, da eine erhöhte Rate von Fieberreaktionen auftritt (siehe Abschnitt 4.8);
- für Kinder mit Anfallsleiden oder mit Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte.

Wie bei allen Impfstoffen gilt, dass Prevenar nicht alle Personen, die diesen Impfstoff erhalten, vor einer Pneumokokken-Erkrankung schützen kann. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen der Schutz gegen Otitis media deutlich niedriger ist als der Schutz gegen invasive Erkrankungen. Da eine Otitis media nicht nur durch die Pneumokokken-Serotypen des Impfstoffes sondern auch durch viele andere Erreger verursacht wird, ist der zu erwartende Schutz gegen alle Otitis media-Erkrankungen gering (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prevenar kann gemeinsam mit anderen pädiatrischen Impfstoffen unter Beachtung der empfohlenen Impfpläne verabreicht werden. Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.
Die Immunantwort auf routinemäßig verabreichte pädiatrische Impfstoffe, die zeitgleich mit Prevenar an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht wurden, wurde in 7 kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Antikörperantwort auf Hib-Tetanus Protein-Konjugat (PRP-T)-, Tetanus- und Hepatitis B-(HepB)-Impfstoffe war mit der Antwort in der Kontrollgruppe vergleichbar. Für den Hib-Konjugatimpfstoff auf der Basis von CRM wurde in der Impfserie bei Kindern eine Verstärkung der Antikörper-Antwort auf Hib und Diphtherie beobachtet. Bei der Auffrischungsimpfung wurde eine gewisse Unterdrückung der Hib-

Antikörpertiter beobachtet, jedoch hatten alle Kinder Titer, die einen Schutz gewährleisten. Die beobachtete Reduktion der Antwort auf Pertussis-Antigene wie auch auf den inaktivierten Polio-Impfstoff (IPV) war inkonsistent. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkungen ist nicht bekannt. Begrenzte Ergebnisse aus unverblindeten Studien zeigten eine akzeptable Immunantwort auf MMR- und Varicella-Impfungen.
Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Prevenar mit Infanrix hexa (DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB-Impfstoff) zeigten nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen keine klinisch relevante Interferenz der Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene.
Zu Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Prevenar mit anderen hexavalenten Impfstoffen liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor.
In einer klinischen Studie, in der die separate mit der gleichzeitigen Verabreichung von Prevenar (drei Dosen mit 2, 3,5 und 6 Monaten sowie eine Boosterdosis mit etwa 12 Monaten) und Meningitec (Meningokokken C Konjugatimpfstoff; zwei Dosen mit 2 und 6 Monaten sowie eine Boosterdosis mit etwa 12 Monaten) verglichen wurde, gab es weder nach den Grundimmunisierungen, noch nach den Boosterdosen Hinweise auf eine immunologische Interferenz zwischen den beiden Konjugatimpfstoffen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Prevenar ist nicht zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt. Klinische Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie tierexperimentelle Studien zur Reproduktion liegen nicht vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Anwendungssicherheit des Impfstoffes wurde in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien mit mehr als 18.000 gesunden Kindern (6 Wochen bis 18 Monate alt) untersucht. Die meisten Daten zur Sicherheit stammen aus einer Wirksamkeitsstudie, in der 17.066 Kinder 55.352 Impfdosen von Prevenar erhielten. Auch bei ungeimpften älteren Kindern wurde die Sicherheit untersucht. In allen Studien wurde Prevenar zeitgleich mit den empfohlenen Impfstoffen für Kinder angewandt.
Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehörten Reaktionen an der Injektionsstelle und Fieber.
Während der Grundimmunisierung oder bei der Auffrischungsimpfung wurden bei wiederholter Impfung keine durchgängig erhöhten systemischen oder lokalen Reaktionen beobachtet, mit Ausnahme einer bei der Auffrischungsimpfung festgestellten höheren Rate vorübergehender Druckempfindlichkeit (36,5%) sowie einer höheren Rate beweglichkeitsbeeinträchtigender Druckempfindlichkeit (18,5%).
Bei älteren Kindern, die eine Einzeldosis des Impfstoffes erhalten hatten, wurde eine höhere Rate lokaler Reaktionen beobachtet als, wie zuvor beschrieben, bei Säuglingen und Kleinkindern. Diese Reaktionen waren vorwiegend vorübergehender Natur. In einer nach der Zulassung durchgeführten Studie mit 115 Kindern im Alter von 2 – 5 Jahren wurde bei 39,1% der Kinder Druckempfindlichkeit berichtet; bei 15,7% der Kinder beeinträchtigte die Druckempfindlichkeit die Beweglichkeit von Gliedmaßen. Hautrötung wurde bei 40,0 % der Kinder berichtet, Verhärtung bei 32,2%. Hautrötung oder Verhärtung mit einem Durchmesser von ≥2 cm wurden bei 22,6% bzw. 13,9% der Kinder berichtet.
Nach gleichzeitiger Verabreichung von Prevenar mit hexavalenten Impfstoffen (DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB) wurde über Fieber ≥38°C pro Dosis bei 28,3% bis 48,3% der Kinder in der Gruppe berichtet, die zeitgleich Prevenar und einen hexavalenten Impfstoff erhielten, verglichen mit 15,6% bis 23,4% der Kinder in der Gruppe, die ausschließlich einen hexavalenten Impfstoff erhielten. Fieber über 39,5°C pro Dosis wurde bei 0,6% bis 2,8% der Kinder beobachtet, die gleichzeitig Prevenar und einen hexavalenten Impfstoff erhielten (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Kindern, die zeitgleich Ganzkeim-Pertussisimpfstoffe erhielten, war die Reaktogenität erhöht. In einer Studie, die 1.662 Kinder einschloss, wurde bei 41,2% der Kinder, die gleichzeitig Prevenar und DTP erhielten, Fieber von ≥38°C beobachtet, verglichen mit 27,9% in der Kontrollgruppe. Fieber von mehr als 39°C wurde für 3,3% der Kinder berichtet, verglichen mit 1,2% in der Kontrollgruppe.
Nebenwirkungen, die während klinischer Studien oder nach der Markteinführung berichtet wurden, werden in der nachfolgenden Übersicht für alle Altersgruppen nach Organsystem und Häufigkeit 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)
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: in der Region der Injektionsstelle lokalisierte Lymphadenopathie.

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock, angioneurotisches Ödem, Bronchospasmus, Atemnot, Gesichtsödem.

Erkrankungen des Nervensystems:
Selten: Krampfanfälle, einschließlich Fieberkrämpfen.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr häufig: Erbrechen, Durchfall, verminderter Appetit.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Gelegentlich: Ausschlag/Urtikaria.
Sehr selten: Erythema multiforme.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Erythem, Verhärtung/Schwellung, Schmerz/Druckempfindlichkeit); Fieber ≥38°C, Reizbarkeit, Weinen, Schläfrigkeit, unruhiger Schlaf.
Häufig: Schwellung/Verhärtung und Erythem >2,4 cm an der Injektionsstelle, Druckempfindlichkeit, die die Bewegung stört, Fieber >39°C. Selten: Hypotonisch-hyporesponsive Episoden, Überempfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Dermatitis, Pruritus, Urtikaria), Hautrötung (im Gesicht und/oder am Körper).
Apnoe bei extrem Frühgeborenen (in oder vor der 28. Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung
Es gab Berichte zu Überdosierungen mit Prevenar, einschließlich Fällen über die Anwendung von höheren als den empfohlenen Dosierungen. Auch wurde über Fälle berichtet, in denen die empfohlenen Mindestabstände zwischen den einzelnen Dosen verkürzt wurden. Bei der Mehrzahl dieser Impflinge wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Im Allgemeinen waren die nach Überdosierung berichteten Nebenwirkungen auch im Zusammenhang mit der empfohlenen Einzelgabe von Prevenar berichtet worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Pneumokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AL02
Immunogenität
Nach der Grundimmunisierung von Säuglingen mit drei Dosen Prevenar und einer Booster-Dosis wurde eine signifikante Zunahme der Antikörper (gemessen mittels ELISA) für alle Impfstoff-Serotypen beobachtet, obwohl das geometrische Mittel der Konzentrationen zwischen den sieben Serotypen variierte. Prevenar induziert auch funktionale Antikörper gegen alle Impfstoff-Serotypen nach der Grundimmunisierung (gemessen durch Opsonophagozytose). Die längerfristige Persistenz von Antikörpern wurde weder nach der Verabreichung der Grundimmunisierung einschließlich des Boosters bei Säuglingen noch nach Verabreichung der Einzeldosis zur Grundimmunisierung bei älteren Kindern untersucht. Eine Immunisierung mit nichtkonjugierten Pneumokokken-Polysacchariden 13 Monate nach der Grundimmunisierung mit Prevenar verursachte eine anamnestische Antikörperantwort für die 7 im Impfstoff enthaltenen Serotypen. Dies belegt, dass die Aktivierung des immunologischen Gedächtnisses durch den Impfstoff stattgefunden hat.
Die Immunogenität einer Grundimmunisierung von Säuglingen mit zwei Dosen, gefolgt von einer Boosterimpfung im Alter von etwa 1 Jahr, wurde in mehreren Studien dokumentiert. Die meisten Daten haben gezeigt, dass der Anteil der Säuglinge, der eine Antikörperkonzentration von ≥0,35µg/ml (von der WHO empfohlener Referenzwert für die Antikörperkonzentration)[1] gegen Serotypen 6B und 23F erreicht hat, nach einer Grundimmunisierung mit zwei Dosen im direkten oder indirekten Vergleich mit einer Grundimmunisierung mit drei Dosen geringer war.
[1] WHO technischer Report No 927, 2005; Anhang serologische Kriterien für Kalkulation und Zulassung neuer Formulierungen der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe zur Anwendung bei Kindern.
Darüber hinaus waren die GMCs (mittlere geometrische Antikörperkonzentrationen) für die Antikörper gegen die meisten Serotypen nach einer Grundimmunisierung mit zwei Dosen niedriger als nach einer Grundimmunisierung mit drei Dosen. Jedoch war die Antikörperantwort auf eine Boosterimpfung bei Kleinkindern nach einer Zwei-Dosen- oder einer Drei-Dosen-Grundimmunisierung für alle 7 Impfstoff-Serotypen vergleichbar. Dies belegt, dass beide Immunisierungsschemata für Säuglinge ein adäquates Priming verursachen.
Nach der Verabreichung einer Einzeldosis Prevenar an Kinder im Alter von 2 – 5 Jahren wurde eine signifikante Zunahme der Antikörper (gemessen mittels ELISA) gegen alle Impfstoff-Serotypen beobachtet. Die Antikörperkonzentration war vergleichbar mit der Antikörperkonzentration, welche nach einer Grundimmunisierung mit drei Dosen und einer Boosterimpfung im Alter von unter 2 Jahren erreicht worden ist. Studien zur Wirksamkeit wurden in der Population der 2- bis 5-Jährigen nicht durchgeführt.
Die Wirksamkeit des Zwei-Dosen-Grundimmunisierungsschemas plus Boosterimpfung bei Säuglingen wurde nicht in klinischen Studien nachgewiesen. Die klinischen Konsequenzen der niedrigeren Antikörper-Konzentrationen gegen die Serotypen 6B und 23F nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen sind nicht bekannt.
Wirksamkeit gegen invasive Erkrankungen
Die Effektivität gegen invasive Erkrankungen wurde in der Bevölkerung der Vereinigten Staaten geschätzt, wo die Serotypenabdeckung durch den Impfstoff 80 – 89% beträgt. Epidemiologische Daten zwischen 1988 und 2003 zeigten, dass die Abdeckungsrate in Europa niedriger ist und von Land zu Land variiert. Folglich

sollte Prevenar in Europa zwischen 54% und 84% der Isolate invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) bei Kindern unter 2 Jahren abdecken. Bei europäischen Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren sollte Prevenar ungefähr 62% bis 83% der klinischen Isolate abdecken, die für invasive Pneumokokken-Erkrankungen verantwortlich sind. Schätzungen zufolge würden mehr als 80% der Antibiotika-resistenten Stämme durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen abgedeckt. Die Serotypenabdeckung des Impfstoffes in der pädiatrischen Bevölkerung nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die bei älteren Kindern beobachtete Abnahme der Häufigkeit von IPD kann teilweise auf die natürlicherweise erworbene Immunität zurückgeführt werden.
Die Wirksamkeit gegen invasive Erkrankung wurde in einer großangelegten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie in einer multiethnischen Bevölkerung in Nordkalifornien (Kaiser Permanente Studie) untersucht. Mehr als 37.816 Säuglinge im Alter von 2, 4, 6 und 12 – 15 Monaten wurden entweder mit Prevenar oder aber mit einem Kontroll-Impfstoff (Meningokokken-Konjugatimpfstoff Gruppe C) geimpft. Zum Zeitpunkt der Studie verursachten die im Impfstoff enthaltenen Serotypen 89% der IPD.
Insgesamt traten in einer verblindeten Nachbeobachtungszeit bis zum 20. April 1999 52 invasive Erkrankungen, verursacht durch Serotypen des Impfstoffes, auf. Der geschätzte Wert der serotypenspezifischen Wirksamkeit des Impfstoffes belief sich auf 94% in der “intent-to-treat“-Gruppe (95% CI: 81, 99) gegenüber 97% (95% CI: 85, 100) in der “per protocol“-Gruppe (vollständig geimpft) (40 Fälle).
In Europa variieren die Schätzungen der Wirksamkeit bei Kindern unter 2 Jahren zwischen 51% und 79%, je nach Abdeckungsrate des Impfstoffes gegen Serotypen, die invasive Erkrankungen verursachen.

Wirksamkeit gegen Pneumonie

In der Kaiser Permanente Studie war die Effektivität gegen bakteriämische Pneumonien, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen von S. pneumoniae verursacht wurden, 87,5% (95% CI: 7, 99).
Es wurde auch die Wirksamkeit gegen nicht-bakteriämische Pneumonien geprüft (eine mikrobiologische Bestätigung der Diagnose wurde nicht durchgeführt).
Da eine Pneumonie bei Kindern nicht nur durch die im Impfstoff enthaltenen Pneumokokken-Serotypen, sondern auch durch viele andere Krankheitserreger verursacht werden kann, ist der zu erwartende Schutz gegen alle klinischen Pneumonien geringer als gegen die durch Pneumokokken verursachten invasiven Erkrankungen.
In der “per-protocol”-Analyse betrug die geschätzte Risikoverringerung für das erste Auftreten einer klinischen Pneumonie mit abnormalem Röntgenbefund (definiert als Auftreten von Infiltrationen, Erguss oder Konsolidierung) 35% (95% CI: 4; 56).

Wirksamkeit gegen Otitis media

Die akute Otitis media (AOM) ist eine häufige Kinderkrankheit mit unterschiedlicher Ätiologie. Bakterien werden für 60% – 70% der klinischen AOM-Episoden verantwortlich gemacht. Pneumokokken sind für 30% bis 40% aller bakteriellen AOM und für einen größeren Anteil der schweren AOM verantwortlich. Theoretisch könnte Prevenar vor 60% – 80% der Serotypen schützen, die eine Pneumokokken-AOM hervorrufen. Es wird angenommen, dass 6% – 13% aller klinischen AOM-Episoden durch Prevenar verhindert werden könnten.
Die Wirksamkeit von Prevenar gegen akute Otitis media (AOM) wurde in einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie mit 1.662 finnischen Kindern untersucht, die entweder mit Prevenar oder mit einem Kontroll-Impfstoff (Hepatitis B-Impfstoff) im Alter von 2, 4, 6 und 12-15 Monaten geimpft wurden. Die geschätzte Wirksamkeit des Impfstoffes gegen durch Serotypen des Impfstoffes verursachte AOM als primärer Endpunkt der Studie betrug 57 % (95% CI: 44, 67) in der „per-protocol“-Analyse und 54% (95% CI: 41, 64) in der „intent-to-treat“-Analyse. Bei den Geimpften wurde ein 33%iger Anstieg von AOM durch nicht im Impfstoff enthaltene Serogruppen beobachtet (95% CI: -1, 80). Es konnte jedoch als Gesamtnutzen eine 34%ige Reduktion (95% CI: 21, 45) der Inzidenz aller durch Pneumokokken verursachten AOM erzielt werden. Durch den Impfstoff konnte eine 6%ige Reduktion (95% CI: -4, 16) der Gesamtzahl der Otitis media-Episoden, unabhängig von ihrer Ätiologie, bewirkt werden.
In einer Untergruppe dieser Studie wurden die Kinder bis zum Alter von 4 bis 5 Jahren beobachtet. In dieser Nachbeobachtungszeit betrug die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen häufige Otitis media (definiert als mindestens 3 Episoden innerhalb von 6 Monaten) 18% (95% CI: 1, 32), gegen chronische Otitis media mit Erguss 50% (95% CI: 15, 71) und gegen den Einsatz von Paukenröhrchen 39% (95% CI: 4, 61).
Die Wirksamkeit von Prevenar gegen akute Otitis media (AOM) wurde in der Kaiser Permanente Studie als sekundärer Endpunkt untersucht. Die Kinder wurden bis zum Alter von 3,5 Jahren beobachtet. Der Impfstoff bewirkte eine 7%ige Reduktion (95% CI: 4, 10) der Gesamtzahl der Otitis media-Episoden, unabhängig von ihrer Ätiologie. In der „per-protocol“-Analyse war der Einfluss des Impfstoffes eine 9%ige Reduktion (95% CI: 3, 15) von wiederkehrender AOM (definiert als 3 Episoden innerhalb von 6 Monaten oder 4 Episoden innerhalb eines Jahres) oder eine 23%ige Reduktion (95% CI: 7, 36) von wiederkehrender AOM (definiert als 5 Episoden innerhalb von 6 Monaten oder 6 Episoden innerhalb eines Jahres). Der Einsatz von Paukenröhrchen wurde in der „per-protocol“-Anlayse um 24% (95% CI: 12, 35) reduziert und um 23% (95% CI: 11, 34) in der „intent-to-treat“-Analyse.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Prevenar gegen IPD (d.h. der Schutz, welcher durch die Impfung erreicht wird sowie der Schutz, der durch die Herdenimmunität aufgrund einer verminderten Übertragung von Impfstoff-

Serotypen in der Bevölkerung erzielt wird) wurde in nationalen Impfprogrammen, welche Drei-Dosen- oder Zwei-Dosen-Schemata, jeweils mit Booster-Dosis, bei Säuglingen anwenden, untersucht.
In den USA wurde im Jahr 2000 ein generelles Impfprogramm mit Prevenar eingeführt, bei dem Säuglinge vier Dosen verabreicht bekamen; Kinder im Alter bis zu 5 Jahren erhielten eine „Catch-up"-Impfung. Die Wirksamkeit der Impfung gegen IPD, die durch die Impfstoff-Serotypen verursacht wurden, wurde bei Kindern im Alter von 3 bis 59 Monaten innerhalb der ersten vier Jahre nach Einführung des Programms untersucht. Beim Vergleich der Daten geimpfter Kinder mit denen ungeimpfter Kinder war die Punktschätzung für die Wirksamkeit bei Säuglingen von 2, 3 oder 4 nach Impfschema verabreichten Dosen ähnlich: 96% (95% CI 88-99); 95% (95% CI 88-99) bzw. 100% (95% CI 94-100).
In den USA wurde im gleichen Zeitraum eine Verringerung der durch Impfstoff-Serotypen verursachten IPD um 94% bei Patienten unter 5 Jahren im Vergleich zu den Daten vor Einführung des Impfprogramms (1998/99) beobachtet. Parallel dazu gab es einen Rückgang der durch Impfstoff-Serotypen verursachten IPD bei Patienten über 5 Jahren um 62%. Dieser indirekte oder Herdenimmunitätseffekt ist bedingt durch eine verminderte Übertragung der Impfstoff-Serotypen von geimpften Kleinkindern auf die übrige Bevölkerung bedingt und geht mit einer Abnahme der nasopharyngealen Besiedlung mit Impfstoff- Serotypen einher.
In Quebec, Kanada, wurde die Prevenar-Impfung im Alter von 2, 4 und 12 Monaten eingeführt; Kinder bis zu 5 Jahren erhielten eine Einmaldosis im „Catch-up"-Programm. In den ersten zwei Jahren des Programms mit über 90% Abdeckung war die beobachtete Wirksamkeit gegen die durch Impfstoff-Serotypen verursachten IPD 93% (95% CI 75-98) für die Grundimmunisierung mit zwei Dosen und 100% (95% CI 91-100) für das vollständige Impfschema.
Weniger als 1 Jahr nach der Einführung der Routine-Impfung im Alter von 2, 4 und 13 Monaten und einer Einmaldosis im „Catch-up"-Programm für Kinder im Alter von 13 bis 23 Monaten zeigten vorläufige Daten aus England und Wales, dass die Effektivität dieses Impfschemas gegen den Serotyp 6B niedriger sein könnte als gegen die anderen Impfstoff-Serotypen.
Die Wirksamkeit der Grundimmunisierung mit zwei Dosen wurde weder für die Pneumonie noch für die akute Otitis media nachgewiesen.

Zusätzliche Daten zur Immunogenität

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Toxizitätsstudie mit wiederholter intramuskulärer Gabe des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes (13 Wochen; 5 Injektionen; eine Injektion alle drei Wochen) bei Kaninchen lieferte keine Hinweise für bedeutende lokale oder systemische toxische Effekte.
Toxizitätsstudien mit wiederholter subkutaner Gabe von Prevenar (13 Wochen; 7 Injektionen der klinischen Dosis; eine Injektion jede zweite Woche gefolgt von einer 4-wöchigen Erholungsphase) bei Ratten und Affen lieferten keine Hinweise für bedeutende lokale oder systematische toxische Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 ºC – 8 ºC). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem grauen Butylgummi-Verschlussstopfen.
Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflasche/n ohne Injektionsspritze/Injektionsnadeln.
1 Durchstechflasche mit Injektionsspritze und 2 Injektionsnadeln (1 zur Entnahme, 1 zur Injektion).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Während der Lagerung können ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden.
Der Impfstoff sollte gut geschüttelt werden, um eine homogene weiße Suspension zu erhalten. Diese sollte vor Anwendung optisch auf Partikel und/oder eine Veränderung des Aussehens hin untersucht werden. Verwenden Sie den Inhalt nicht, wenn er anders aussieht.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/00/167/001-002, 005

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

2. Februar 2001 / 2. Februar 2011

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.