

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synflorix® Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
 Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (adsorbiert)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 1 <sup>1,2</sup>	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 4 <sup>1,2</sup>	3 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 5 <sup>1,2</sup>	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6B <sup>1,2</sup>	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 7F <sup>1,2</sup>	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 9V <sup>1,2</sup>	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 14 <sup>1,2</sup>	1 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 18C <sup>1,3</sup>	3 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19F <sup>1,4</sup>	3 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 23F <sup>1,2</sup>	1 Mikrogramm

<sup>1</sup> adsorbiert an Aluminiumphosphat 0,5 Milligramm Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> konjugiert an Protein D-Trägerprotein 9–16 Mikrogramm (stammt von nicht-typisierbarem *Haemophilus influenzae*)

<sup>3</sup> konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein 5–10 Mikrogramm

<sup>4</sup> konjugiert an Diphtherietoxoid-Trägerprotein 3–6 Mikrogramm

Die 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 und akute Otitis media bei Säuglingen und Kindern ab einem Alter von 6 Wochen bis zum vollendeten 2. 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 von invasiven Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die Variabilität der Epidemiologie der Serotypen in den verschiedenen geographischen Gebieten berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### 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.

#### Dosierung

Die Impfschemata für Synflorix sollten den offiziellen Impfempfehlungen folgen.

#### Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten:

Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen (je 0,5 ml), die im Abstand von mindestens 1 Monat zwischen den Dosen verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Eine Auffrischimpfung wird mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung, vorzugsweise im Alter von 12 bis 15 Monaten, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Zuvor nicht geimpfte ältere Säuglinge und Kinder:

– Säuglinge im Alter von 7–11 Monaten: Das Impfschema besteht aus 2 Dosen (je 0,5 ml) im Abstand von mindestens 1 Monat zwischen den Dosen. Eine dritte Dosis wird im zweiten Lebensjahr im Abstand von mindestens 2 Monaten zur vorhergehenden Dosis empfohlen.

– Kinder im Alter von 12–23 Monaten: Das Impfschema besteht aus 2 Dosen (je 0,5 ml) im Abstand von mindestens 2 Monaten zwischen den Dosen. Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung nach diesem Impfschema wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der 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.

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 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 oder Otitis media, die durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht werden. Es wird erwartet, dass der Schutz vor einer Otitis media, die durch die im Impfstoff enthaltenen Pneumokokken-Serotypen verursacht wird, deutlich niedriger ist als der Schutz vor invasiven Erkrankungen. Da außerdem eine Otitis media nicht nur durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen von *Streptococcus pneumoniae*, sondern auch durch viele andere Mikroorganismen verursacht wird, ist der zu erwartende allgemeine Schutz vor Otitis media begrenzt (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 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 2. 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 2 Jahren vor.

Die Immunantwort, die bei Kindern im Alter von 12–23 Monaten nach zwei Dosen von Synflorix induziert wird, ist vergleichbar mit der Immunantwort, die bei Säuglingen nach drei Dosen induziert wird (siehe Abschnitt 5.1). Die Immunantwort auf eine Auffrischimpfung nach zwei Dosen bei Kindern im Alter von 12–23 Monaten wurde nicht untersucht, aber möglicherweise wird eine Auffrischimpfung zum optimalen individuellen Schutz benötigt.

Bei Kindern im Alter von 12–23 Monaten, die ein hohes Risiko für eine Pneumokokken-Erkrankung haben (wie z. B. Kinder mit

einer Sichelzellenanämie, Asplenie, HIV-Infektion, chronischen Erkrankung oder geschwächtem Immunsystem) reicht jedoch möglicherweise ein 2-Dosenschema für einen optimalen Schutz nicht aus. Wann immer empfohlen, sollte bei diesen Kindern im Alter von mindestens 2 Jahren ein 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff verabreicht werden. 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.

Bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für Pneumokokken-Infektionen (Sichelzellenanämie, angeborene oder erworbene Milzfunktionsstörung, HIV-Infektion, Krebserkrankung, nephrotisches Syndrom) liegen keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität vor.

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

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. Jedoch deuten Daten darauf hin, dass die prophylaktische Gabe von Paracetamol die Immunantwort auf Synflorix vermindern kann. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung sowie die Auswirkung von anderen Antipyretika auf die Immunantwort durch Synflorix sind 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 Fiebertate 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, Me-

ningokokken-C-Konjugatimpfstoff (CRM<sub>197</sub>- und 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 Sicherheitsprofil der gleichzeitig verabreichten Impfstoffe unverändert war, mit Ausnahme der Immunantwort auf das inaktivierte Poliovirus Typ 2, für die inkonsistente Ergebnisse in den Studien beobachtet wurde (Seroprotektionsraten von 78% bis 100%). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Es wurden keine negativen Wechselwirkungen (Interferenzen) mit den Meningokokken-Konjugatimpfstoffen beobachtet (ungeachtet des Trägerproteins: CRM<sub>197</sub>- und TT-Konjugat). Es wurde eine erhöhte Antikörperantwort auf Hib-TT-Konjugat-, Diphtherie- und Tetanus-Antigene beobachtet.

##### Anwendung mit systemischen immun-suppressiven 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 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

In klinischen Studien erhielten 4.595 gesunde Kinder 12.879 Dosen Synflorix zur Grundimmunisierung. Außerdem erhielten 3.870 Kinder eine Auffrischimpfung mit Synflorix im zweiten Lebensjahr. In allen Studien wurde Synflorix gleichzeitig mit den im Kindesalter empfohlenen Impfstoffen verabreicht.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach der Grundimmunisierung beobachtet wurden, waren Rötung an der Injektionsstelle und Reizbarkeit (bei 38,3% bzw. 52,3% aller Dosen). Nach der Auffrischimpfung traten diese Nebenwirkungen bei 52,6% bzw. 55,4% aller Dosen auf. 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.

Nach der Auffrischimpfung mit Synflorix wurde im Vergleich zur Grundimmunisierung eine erhöhte Reaktogenität berichtet.

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) gleichzeitig mit einem Impfstoff mit DTPw-Komponente. Nach der Grundimmunisierung wurde bei 86,1% ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) bzw. 14,7% ( $> 39^\circ\text{C}$ ) der Kinder, die Synflorix erhalten hatten und bei 82,9% ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) bzw. 11,6% ( $> 39^\circ\text{C}$ ) 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.

Die Nebenwirkungen (nach Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung), für die mindestens ein möglicher Zusammenhang mit der Impfung gesehen wurde, sind nach Häufigkeiten angegeben.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )  
Häufig: ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )  
Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )  
Selten: ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit  
Selten: Krampfanfälle mit und ohne Fieber

##### 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

Selten: Hautausschlag, Urtikaria

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitlosigkeit

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen, Rötung, Schwellung an der Injektionsstelle, Fieber (rektal  $\geq 38^\circ\text{C}$ )

Häufig: Verhärtung an der Injektionsstelle, Fieber (rektal  $> 39^\circ\text{C}$ )

Gelegentlich: Hämatom, Blutung und Knötchen an der Injektionsstelle, Fieber (rektal  $> 40^\circ\text{C}$ )\*

##### Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen (wie allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Ekzem)

##### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Reizbarkeit  
Gelegentlich: ungewöhnliches Schreien

\* nach der Auffrischimpfung berichtet

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### 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).

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.

#### 1. Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (einschließlich Sepsis, Meningitis, bakteriämische Pneumonie und Bakteriämie)

Die Schutzwirkung von Synflorix gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) wurde nicht untersucht. Wie von der WHO empfohlen basiert die Bewertung der potentiellen Wirksamkeit gegen IPD auf einem Vergleich der Immunantwort auf die sieben gemeinsamen Serotypen, die in Synflorix und einem anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 7-valent) enthalten sind, und für den die Schutzwirkung bereits früher untersucht wurde. Die Immunantwort auf die zusätzlichen drei 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 1). 65,9% bzw. 81,4% der Säuglinge, die im Alter von 2, 3 und 4 Monaten geimpft wurden, erreichten einen Monat nach der dritten Dosis von Synflorix den Antikörper-Schwellenwert (d. h. 0,20 µg/ml) gegen die Serotypen 6B bzw. 23F (versus 79,0% bzw. 94,1% nach drei Dosen von Prevenar 7-valent). Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist nicht bekannt.

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%).

Siehe Tabelle oben

**Tabelle 1: Vergleichende Analyse zwischen Prevenar 7-valent und Synflorix: Anteil der Säuglinge mit einer Antikörper-Konzentration  $\geq 0,20$  µg/ml einen Monat nach der dritten Dosis**

Antikörper	SYNFLORIX		Prevenar 7-valent		Unterschiede in % $\geq 0,20$ 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

Nach der Grundimmunisierung waren die durch Synflorix induzierten mittleren geometrischen Antikörper-Konzentrationen (GMCs) gegen die sieben gemeinsamen Serotypen niedriger im Vergleich zu Prevenar 7-valent. 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 im Vergleich zu Prevenar 7-valent.

In derselben 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  $\geq 8$  einen Monat nach der dritten Dosis. Der Unterschied zwischen beiden Impfstoffen hinsichtlich des Anteils der Säuglinge mit OPA-Titern  $\geq 8$  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  $\geq 8$  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 sieben in beiden Impfstoffen gemeinsamen Serotypen.

Die Verabreichung einer vierten Dosis (Auffrischimpfung) im zweiten Lebensjahr induzierte eine anamnestiche Immunantwort auf die 10 im Impfstoff enthaltenen Serotypen (mit ELISA und OPA gemessen). Dies zeigt, dass nach der 3-Dosen-Grundimmunisierung ein immunologisches Gedächtnis induziert wird.

#### 2. Akute Otitis media (AOM)

In einer großen randomisierten, doppelblinden klinischen Wirksamkeitsstudie (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial = POET), die in der Tschechischen Republik und in Slowakei durchgeführt wurde, erhielten 4.968 Säuglinge/Kinder 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) nach 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 serotypenspezifische 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). Es wurde kein vermehrtes Auftreten einer AOM, die durch andere bakterielle Erreger oder nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen verursacht wird, in dieser Studie beobachtet. 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.

#### 3. Zusätzliche Daten zur Immunogenität

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.

Zusätzlich zum 3-Dosen-Grundimmunisierungsschema wurde die Immunogenität von Synflorix bei Säuglingen unter 6 Monaten mit einem 2-Dosen-Grundimmunisierungsschema untersucht. Obwohl es keine signifikante Auswirkung auf Säuglinge mit Antikörper-Konzentrationen  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) gab, erreichten bei der Anwendung eines 2-Dosen-Grundimmunisierungsschemas im Vergleich zum 3-Dosen-Grundimmunisierungsschema weniger Säuglinge einen OPA-Titer  $\geq 8$  für einige Serotypen. Insgesamt waren die Antikörper-GMCs (ELISA) und GMTs (OPA) nach der Grundimmunisierung in der Gruppe mit dem 2-Dosenschema niedriger, ebenso wie die Persistenz der Immunantwort bis zur Auffrischung im Alter von 11 Monaten. Bei beiden Dosierungsschemata wurde eine Booster-Antwort beobachtet. Dies zeigt, dass ein immunologisches Priming stattgefunden hat. Jedoch war bei Anwendung des 2-Dosenschemas der Anteil der Kinder mit OPA-Titern  $\geq 8$  für einige Serotypen kleiner. Die klinischen Konsequenzen einer niedrigeren Immunantwort nach der Grundimmunisierung und nach der Auffrischung mit einem 2-Dosen-Grundimmunisierungsschema sind nicht bekannt. Die Anwendung des 3-Dosen-Grundimmunisierungsschemas wird empfohlen, um einen optimalen Schutz zu gewährleisten.

In einer klinischen Studie wurde die Impfung mit Synflorix bei Säuglingen im Alter von 7 bis 11 Monaten und Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten untersucht. Die Gruppe der Säuglinge im Alter 7 bis 11 Monate erhielt 2 Dosen zur Grundimmunisierung gefolgt von einer Auffrischung im zweiten Lebensjahr. Die Immunantwort nach der Auffrischung mit Synflorix war in dieser Altersgruppe vergleichbar mit der Immunantwort bei Säuglingen unter 6 Monaten, die 3 Dosen zur Grundimmunisierung erhalten hatten.

Die Immunantwort, die bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten nach der Verabreichung von 2 Dosen induziert wurde, war mit Ausnahme der Serotypen 18C und 19F mit der Antwort vergleichbar, die bei Säuglingen nach der Verabreichung von 3 Dosen erreicht wurde. Für die Serotypen 18C und 19F war die Immunantwort in der Altersgruppe 12–23 Monate höher. Die Notwendigkeit einer Auffrischung nach 2 Dosen bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten wurde nicht untersucht.

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

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Synflorix zur Auffrischung 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 Auffrischung 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.

## 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

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ( $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ ).  
Nicht einfrieren.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/508/001  
EU/1/09/508/002  
EU/1/09/508/003  
EU/1/09/508/004  
EU/1/09/508/005  
EU/1/09/508/010

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

30. März 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
80700 München  
Service Tel.: 0800 1 22 33 55  
Service Fax: 0800 1 22 33 66  
E-Mail: [produkt.info@gsk.com](mailto:produkt.info@gsk.com)  
<http://www.glaxosmithkline.de>

## 13. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

EU/1/09/508/001  
1 Fertigspritze (ohne Kanüle/Nadeln)  
EU/1/09/508/002  
10 Fertigspritzen (ohne Kanülen/Nadeln)  
EU/1/09/508/010  
50 Fertigspritzen (ohne Kanülen/Nadeln)

PAE 12525

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71  
10831 Berlin