

## 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

#### Dosierung

Die Impfschemata für Synflorix sollten den offiziellen Empfehlungen folgen.

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

##### Grundimmunisierung mit 3 Dosen

Die empfohlene Impfschritte 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 zwischen den Dosen 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 wird mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung, vorzugsweise im Alter von 12 bis 15 Monaten, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

##### Grundimmunisierung mit 2 Dosen

Alternativ kann im Rahmen eines Routine-Imfpprogramms für Kinder Synflorix in einer Impfschritte, 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 wird mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Säuglinge, geboren in der 27. bis 36. Schwangerschaftswoche

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

#### 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 Impfschritte mit Synflorix abschließen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Synflorix bei Kindern über 24 Monaten ist nicht nachgewiesen.

#### 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, 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.

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. Sichelzellenanämie, angeborene oder erworbene Milzfunktionsstörung, HIV-Infektion, Krebskrankung, 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).

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.

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, Meningokokken-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 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

In klinischen Studien erhielten 4.595 gesunde Kinder und 137 Frühgeborene 12.879 Dosen Synflorix zur Grundimmunisierung. Außerdem erhielten 3.870 Kinder und 116 Frühgeborene 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-*Pertussis*-impfstoffe 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  $< 1/1.000$ )

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit  
 Selten: Krampfanfälle mit und ohne Fieber

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-  
raums 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 Unterhaut-  
zellgewebes

Selten: Hautausschlag, Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitlosigkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-  
den 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

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

Antikörper	SYNFLORIX		Prevenar 7-valent		Unterschiede in % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (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

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.  $0,20 \mu\text{g/ml}$ ) 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

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 Kontrollimpfstoff (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, be-

trug 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). 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 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 zwei klinischen Studien wurde die Immunogenität von Synflorix bei Säuglingen unter 6 Monaten nach einer Grundimmunisierung mit 2 Dosen untersucht.

In einer nachträglichen (Post-Hoc-) Analyse der ersten Studie wurde die Immunogenität von Synflorix zwei Monate nach der zweiten Dosis mit Prevenar 7-valent verglichen. Der Anteil der Säuglinge mit Antikörper-Konzentrationen  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) war für jeden der in beiden Impfstoffen enthaltenen Serotypen in einem vergleichbaren Bereich, mit Ausnahme der Serotypen 6B (64,1% bei Synflorix und 30,7% bei Prevenar 7-valent) und 18C (87,1% bei Synflorix und 97,6% bei Prevenar 7-valent). Die Antikörper-GMCs waren in beiden Gruppen vergleichbar, mit Ausnahme von einigen Serotypen, für die die Immunantwort in der Synflorix-Gruppe höher (6B) oder niedriger (4, 9V und 18C) war. Sowohl der Anteil an Säuglingen, die OPA-Titer von  $\geq 8$  erreichten als auch die OPA-Antikörpertiter zwei Monate nach der zweiten Dosis waren für jeden der in beiden

**Tabelle 2: Anteil an Säuglingen mit Antikörper-Konzentrationen  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  einen Monat nach der Grundimmunisierung (2-Dosenschema) und einen Monat nach der Auffrischimpfung**

Antikörper	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (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 3: Anteil an Säuglingen mit Antikörper-Konzentrationen  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  einen Monat nach der Grundimmunisierung (3-Dosenschema) und einen Monat nach der Auffrischimpfung**

Antikörper	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (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

Impfstoffen enthaltenen Serotypen in einem vergleichbaren Bereich, mit Ausnahme der Serotypen 6B und 19F, für die die Immunantwort in der Synflorix-Gruppe höher war.

In der zweiten Studie wurde die Immunogenität nach zwei oder drei Dosen Synflorix verglichen. Obwohl es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Anteils der Säuglinge mit Antikörper-Konzentrationen  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) gab, war diesbezüglich der Anteil der Säuglinge für die Serotypen 6B und 23F niedriger als für die anderen Serotypen (Tabelle 2 und 3). Bei der Anwendung eines 2-Dosen-Grundimmunisierungsschemas erreichten im Vergleich zum 3-Dosen-Grundimmunisierungsschema weniger Säuglinge einen OPA-Titer  $\geq 8$  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 Serotypen beobachtet (Tabelle 2 und 3). Dies zeigt, dass ein immunologisches Priming stattge-

funden hat. Nach der Auffrischimpfung war bei Anwendung des 2-Dosenschemas der Anteil der Kinder mit OPA-Titern  $\geq 8$  für die Serotypen 5 (87,2% versus 97,5% bei Anwendung des 3-Dosenschemas) und 6B (81,1% versus 90,3%) kleiner. Die Immunantwort gegen alle anderen Serotypen war vergleichbar.

Siehe Tabellen oben

In der Nachbeobachtungsphase der zweiten Studie wurde bei Kindern im Alter von 36 bis 46 Monaten, die 2 Dosen zur Grundimmunisierung und eine Auffrischimpfung erhielten, eine Persistenz der Antikörper gezeigt. Mindestens 83,7% der Kinder blieben für die im Impfstoff enthaltenen Serotypen seropositiv. Von den Kindern, die 3 Dosen zur Grundimmunisierung und eine Auffrischimpfung erhielten, blieben mindestens 96,5% der Kinder für die im Impfstoff enthaltenen Serotypen seropositiv. Eine Einzeldosis Synflorix als „Challenge“-Dosis im 4. Lebensjahr induzierte 7–10 Tage nach der Verabreichung vergleichbare Antikörper-GMCs (ELISA) bei Anwendung des 2-Dosen- oder 3-Dosen-Grundimmunisierungsschemas. Die Antikörpertiter waren höher als bei Kindern, die eine Dosis ohne vorherige Grundimmunisierung erhalten hatten. Auch der Anstieg der

Antikörper-GMCs (ELISA) und der OPA-GMTs nach der Impfung im Vergleich zu vor der Impfung war bei Anwendung des 2-Dosenschemas und des 3-Dosenschemas vergleichbar. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei grundimmunisierten Kindern ein immunologisches Gedächtnis für alle Impfstoff-Serotypen besteht.

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

#### Zuvor nicht geimpfte ältere Säuglinge und Kinder

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 Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr. Die Immunantwort nach der Auffrischimpfung 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 Auffrischimpfung 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 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. 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 Grundim-

munisierung (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 Antikörperkonzentrationen  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA). Mindestens 81,7% der Säuglinge erreichten OPA-Titer  $\geq 8$  für alle Impfstoff-Serotypen, mit Ausnahme von Serotyp 1 (mindestens 58,8% mit OPA-Titern  $\geq 8$ ). Für alle Säuglinge wurden vergleichbare Antikörper-GMCs und OPA-GMTs beobachtet, mit Ausnahme der Serotypen 4 bzw. 5 (niedrigere Antikörper-GMCs bei sehr frühgeborenen Säuglingen) und 9V (niedrigere Antikörper-GMCs bei sehr frühgeborenen und 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 alle Serotypen. 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 Antikörperkonzentrationen  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) und mindestens 91,9% OPA-Titer  $\geq 8$  für alle im Impfstoff enthaltenen Serotypen.

#### **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.

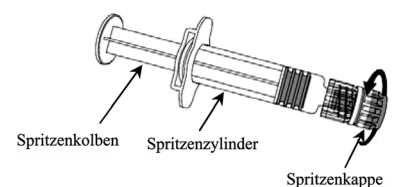
Vor der Verabreichung ist der Inhalt der Fertigspritze – vor und nach dem Schütteln – per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Der Impfstoff sollte Raumtemperatur erreichen, bevor er verabreicht wird.

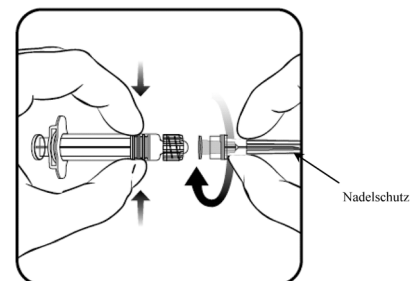
Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.

#### Anleitung für die Verabreichung des Impfstoffes in einer Fertigspritze

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.



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**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 30. März 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.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/Nadel)

EU/1/09/508/002  
 10 Fertigspritzen (ohne Kanülen/Nadeln)

EU/1/09/508/010  
 50 Fertigspritzen (ohne Kanülen/Nadeln)

PAE 14762, 14763

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin