

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

#### Priorix-Tetra

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Lebendimpfstoff

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) des gelösten Impfstoffes enthält:

Masernviren, Stamm Schwarz <sup>1</sup> (lebend, attenuiert)	mindestens $10^{3,0}$ KID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
Mumpsviren, Stamm RIT 4385 <sup>1</sup> , abgeleitet vom Stamm Jeryl Lynn	(lebend, attenuiert) mindestens $10^{4,4}$ ZKID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
Rötelnviren, Stamm Wistar RA 27/3 <sup>2</sup> (lebend, attenuiert)	mindestens $10^{3,0}$ ZKID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
Varicella-Viren, Stamm OKA <sup>2</sup> (lebend, attenuiert)	mindestens $10^{3,3}$ PBE <sup>4</sup>

<sup>1</sup> hergestellt in embryonalen Hühnerzellen

<sup>2</sup> hergestellt in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

<sup>3</sup> ZKID<sub>50</sub> = Zellkultur-Infektionsdosis 50%

<sup>4</sup> PBE = Plaque-bildende Einheiten

Dieser Impfstoff enthält Spuren von Neomycin. Siehe Abschnitt 4.3.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Impfstoff enthält 14 mg Sorbitol, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Vor dem Auflösen hat das Pulver ein weißes bis leicht rosafarbenes Aussehen. Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Priorix-Tetra ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Kindern ab dem vollendeten 11. Lebensmonat bis zum vollendeten 13. Lebensjahr gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (Windpocken).

Die Anwendung bei Säuglingen im Alter von 9 bis 10 Monaten kann unter bestimmten Umständen in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitt 4.2.

Hinweis: Die Anwendung von Priorix-Tetra sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*Säuglinge und Kinder vom vollendeten 11. Lebensmonat bis zum vollendeten 13. Lebensjahr*

Säuglinge und Kinder vom vollendeten 11. Lebensmonat bis zum vollendeten 13. Lebensjahr erhalten zwei Dosen Priorix-Tetra (jeweils 0,5 ml). Die Wahl des Alters, in dem Säuglinge oder Kinder Priorix-Tetra erhalten, sollte die jeweiligen offiziellen Impfempfehlungen, die sich aufgrund der Epidemiologie der Erkrankungen in den verschiedenen Ländern unterscheiden, berücksichtigen.

Der Abstand zwischen den beiden Dosen sollte vorzugsweise zwischen 6 Wochen und 3 Monaten betragen. Wenn die erste Dosis im Alter von 11 Monaten verabreicht wird, sollte die zweite Dosis innerhalb von 3 Monaten verabreicht werden. Auf keinen Fall sollte der Abstand zwischen den Dosen jedoch weniger als 4 Wochen betragen. Siehe Abschnitt 5.1.

Alternativ und in Übereinstimmung mit den offiziellen Impfempfehlungen\*:

- Eine Einzeldosis Priorix-Tetra kann Kindern verabreicht werden, die zuvor eine Dosis eines anderen Masern-, Mumps- und Röteln (MMR)-Impfstoffes und/oder eine Dosis eines anderen Varizellen-Impfstoffes erhalten haben.
- Eine Einzeldosis Priorix-Tetra kann verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis eines anderen Masern-, Mumps- und Röteln (MMR)-Impfstoffes und/oder einer Dosis eines anderen Varizellen-Impfstoffes.

*\* Die offiziellen Impfpfehlungen können hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen den Impfdosen und der Zahl der erforderlichen Impfdosen (ein oder zwei Dosen) von Masern-, Mumps- und Röteln- und Varizellen-Impfstoffen in verschiedenen Ländern voneinander abweichen.*

#### *Säuglinge im Alter von 9 bis 10 Monaten*

Wenn eine epidemiologische Situation die Impfung vor dem vollendeten 11. Lebensmonat notwendig macht, kann die erste Dosis Priorix-Tetra ab dem vollendeten 9. Lebensmonat verabreicht werden. Eine zweite Dosis Priorix-Tetra sollte 3 Monate nach der ersten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### **Art der Anwendung**

Priorix-Tetra ist subkutan in die Deltoid-Region des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels zu injizieren.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Impfung mit Priorix-Tetra bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein banaler Infekt (wie z.B. eine Erkältung) stellt jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Neomycin. Eine Neomycin-Kontaktdermatitis in der Anamnese stellt keine Kontraindikation dar. Zu Hühnereiweißallergie, siehe Abschnitt 4.4.
- Überempfindlichkeitsreaktionen nach einer früheren Verabreichung eines Masern-, Mumps-, Röteln- und/oder Varizellen-Impfstoffes.
- Schwere humorale oder zelluläre Immundefizienz (angeboren oder erworben), z.B. schwere kombinierte Immundefizienz, Agammaglobulinämie und AIDS oder symptomatische HIV-Infektion oder ein altersspezifischer CD4+-T-Lymphozyten-Anteil von < 25% (bei Säuglingen im Alter < 12 Monate), < 20% (bei Kindern im Alter 12-35 Monate), < 15% (bei Kindern im Alter 36-59 Monate) (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft. Darüber hinaus sollte nach der Impfung eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Alkohol oder andere Desinfektionsmittel müssen vollständig von der Hautoberfläche verdunstet sein, ehe der Impfstoff injiziert wird, da diese Mittel die attenuierten Viren im Impfstoff inaktivieren können.

Die Masern- und Mumpskomponenten des Impfstoffes werden in Kulturen embryonaler Hühnerzellen hergestellt und können daher Spuren von Hühnereiweiß enthalten. Bei Personen mit anaphylaktischen, anaphylaktoiden oder anderen Reaktionen vom Soforttyp (z. B. generalisierte Urtikaria, Schwellung des Mundes und Rachens, Atembeschwerden, Hypotonie oder Schock) nach Verzehr von Hühnereiweiß ist das Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp nach der Impfung erhöht, obwohl diese Reaktionen nur sehr selten beobachtet wurden. Personen, die schon einmal eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp nach dem Verzehr von Hühnereiweiß gezeigt haben, sollten mit äußerster Vorsicht geimpft werden. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion sollten geeignete Behandlungsmaßnahmen zur Verfügung stehen.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz sollte der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Die Anwendung von Acetylsalicylsäure (ASS) während einer natürlichen Windpockenerkrankung wird mit dem Auftreten eines Reye-Syndroms in Zusammenhang gebracht. Daher sollte die Verwendung von ASS bis zu 6 Wochen nach Impfung mit Priorix-Tetra unterbleiben.

### *Fieberkrämpfe*

Während eines Zeitraums von 5 bis 12 Tagen nach Verabreichung der ersten Dosis Priorix-Tetra wurde ein erhöhtes Risiko für Fieber und Fieberkrämpfe im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung von Masern, Mumps, Röteln (MMR)- und Varizellen-Impfstoffen beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eine Impfung von Kindern mit Krampfanfällen, einschließlich Fieberkrämpfen, in der Eigen- oder Familienanamnese sollte mit Vorsicht erwogen werden. Für diese Kinder sollte für die erste Dosis alternativ eine getrennte Impfung mit MMR- und Varizellen-Impfstoffen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Auf alle Fälle sollten die Kinder während des Risikozeitraums auf Fieber überwacht werden.

Im Allgemeinen werden nach Verabreichung der ersten Dosis eines Masern-Impfstoffes hohe Fiebertaten beobachtet.

Es gibt keinen Hinweis auf ein erhöhtes Fiebrisiko nach der zweiten Dosis.

### *Patienten mit eingeschränkter Immunantwort*

Eine Impfung kann bei Patienten mit bestimmten Formen der Immundefizienz in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen der Impfung die Risiken überwiegt (z.B. Personen mit asymptomatischer HIV-Infektion, IgG-Subklassendefekten, angeborener Neutropenie, chronischer granulomatöser Erkrankung und Erkrankungen, die mit einem Komplementdefekt einhergehen).

Bei Patienten mit eingeschränkter Immunantwort, für die keine Kontraindikation zur Impfung besteht (siehe Abschnitt 4.3), ist die Immunantwort möglicherweise schwächer als bei immunkompetenten Personen. Daher können einige dieser Patienten bei Kontakt mit Masern, Mumps, Röteln oder Varizellen erkranken, auch wenn sie geimpft sind. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Zeichen von Masern, Parotitis, Röteln und Varizellen überwacht werden.

### *Übertragung*

Eine Übertragung von Masern-, Mumps- oder Rötelnviren von einer geimpften Person auf empfängliche Kontaktpersonen ist bisher nicht beschrieben worden, obwohl bekannt ist, dass eine Ausscheidung des Rötelnvirus über das Rachensekret etwa 7 bis 28 Tage nach der Impfung auftritt, mit einer maximalen Ausscheidung um den 11. Tag. Erfahrungen aus der breiten Anwendung des Varizellen-Impfstoffes lassen darauf schließen, dass eine Übertragung des Varizellen-Impfvirus von gesunden Geimpften, bei denen es zu einem windpockenähnlichen Hautausschlag gekommen ist, auf empfängliche Kontaktpersonen in sehr seltenen Fällen möglich ist. Geimpfte Personen, bei denen es zu einem windpockenähnlichen Ausschlag gekommen ist, sollten so lange den Kontakt zu empfänglichen schwangeren Frauen und zu empfänglichen

Personen mit einem hohen Risiko für eine schwere Windpockenerkrankung (wie Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten) vermeiden, bis der Ausschlag vollständig abgeklungen ist.

**Priorix-Tetra darf unter keinen Umständen intravasal oder intradermal verabreicht werden.**

#### *Thrombozytopenie*

Es wurde über Fälle einer Verschlimmerung und das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie nach einer Impfung mit Masern-, Mumps- und Röteln-Lebendimpfstoffen bei Personen berichtet, bei denen bereits nach der ersten Dosis eine Thrombozytopenie aufgetreten war. In diesen Fällen ist Nutzen und Risiko einer Impfung mit Priorix-Tetra sorgfältig abzuwägen.

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Die Anwendung von Priorix-Tetra bei Personen mit einer asymptomatischen HIV-Infektion wurde nicht untersucht. Die Verabreichung von Priorix-Tetra kann bei diesen Personen mit Vorsicht in Betracht gezogen werden, wenn nach Meinung des behandelnden Arztes ein Vorenthalten der Impfung ein größeres Risiko bedeuten würde.

Interferenz mit serologischen Tests (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Priorix-Tetra kann gleichzeitig, aber in verschiedene Gliedmaßen, mit jedem der folgenden monovalenten oder kombinierten Impfstoffe, einschließlich hexavalente Impfstoffe (DTPa-HBV-IPV/Hib), verabreicht werden: Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis (DTPa)-Impfstoff, *Haemophilus influenzae*-Typ b (Hib)-Impfstoff, inaktivierter Polio (IPV)-Impfstoff, Hepatitis B (HBV)-Impfstoff.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Priorix-Tetra mit anderen als den oben genannten Impfstoffen vor.

#### *Serologische Tests*

Ein eventuell erforderlicher Tuberkulintest muss entweder vor oder gleichzeitig mit der Impfung vorgenommen werden, da kombinierte Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoffe die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut zeitweise herabsetzen können. Da diese verminderte Reaktion bis zu maximal 6 Wochen anhalten kann, sollte zur Vermeidung falsch negativer Ergebnisse ein Tuberkulintest nicht innerhalb dieses Zeitraumes nach der Impfung durchgeführt werden.

Bei Personen, die Human-Immunglobuline oder eine Bluttransfusion erhalten haben, sollte die Impfung um mindestens 3 Monate verschoben werden, da die Möglichkeit eines Impfversagens durch passiv erworbene Antikörper gegen Masern, Mumps, Röteln und/oder Varizellen besteht.

Die Verwendung von Acetylsalicylsäure sollte bis zu 6 Wochen nach jeder Impfung mit Priorix-Tetra unterbleiben (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Fertilität*

Priorix-Tetra wurde nicht in Fertilitätsstudien untersucht.

##### *Schwangerschaft*

Schwangere Frauen dürfen nicht mit Priorix-Tetra geimpft werden.

Bisher wurden jedoch keine Schädigungen des Fetus nach Verabreichung von Masern-, Mumps-, Röteln- oder Varizellen-Impfstoffen an schwangere Frauen beschrieben.

Nach der Impfung sollte eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden. Frauen, die schwanger werden möchten, sollte empfohlen werden, die Schwangerschaft zu verschieben.

#### *Stillzeit*

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Priorix-Tetra während der Stillzeit vor.

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

Nicht zutreffend.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### ***Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils***

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf Daten aus klinischen Prüfungen, in denen mehr als 6.700 Dosen Priorix-Tetra an mehr als 4.000 Kinder im Alter von 9 bis 27 Monaten verabreicht wurden. Die Ereignisse wurden bis zu 42 Tage nach der Impfung aktiv erfasst.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung von Priorix-Tetra waren Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle sowie Fieber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (rektal) oder  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (axillar/oral).

##### ***Liste der Nebenwirkungen***

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist wie folgt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

##### ***Daten aus klinischen Prüfungen***

###### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Infektion der oberen Atemwege

Selten: Mittelohrentzündung

###### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie

###### Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Parotisschwellung

###### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit

###### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Reizbarkeit

Gelegentlich: Schreien, Unruhe, Schlaflosigkeit

###### Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Fieberkrämpfe\*

###### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schnupfen

Selten: Husten, Bronchitis

###### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Durchfall, Erbrechen

###### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

###### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Fieber (rektal:  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  bis  $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$ ; axillar/oral:  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  bis  $\leq 39^{\circ}\text{C}$ )\*\*

Häufig: Schwellung an der Injektionsstelle, Fieber (rektal:  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ; axillar/oral:  $> 39^{\circ}\text{C}$ )\*\*

Gelegentlich: Lethargie, Unwohlsein, Müdigkeit

\* In einer retrospektiven Datenbank-Analyse wurde das Risiko für Fieberkrämpfe nach Verabreichung der ersten Dosis Priorix-Tetra im Vergleich zur Impfung mit einem MMR-Impfstoff oder der gleichzeitigen Verabreichung eines MMR- und Varizellen-Impfstoffes in unterschiedliche Gliedmaßen bei Kindern im Alter von 9 bis 30 Monaten untersucht.

In der Studie wurden 82.656 Kinder mit einem MMRV- und 149.259 Kinder mit einem MMR-Impfstoff geimpft. Bei 39.203 Kindern erfolgte eine gleichzeitige Verabreichung von MMR- und Varizellen-Impfstoffen.

Abhängig von der Falldefinition, die für die Bestimmung von Fieberkrämpfen im Zeitraum mit dem höchsten Risiko (5 bis 12 Tage nach der ersten Dosis) verwendet wurde, betrug die Inzidenz von Fieberkrämpfen 2,18 (95% KI: 1,38; 3,45) oder 6,19 (95% KI: 4,71; 8,13) pro 10.000 Kinder für die MMRV-Gruppe bzw. 0,49 (95% KI: 0,19; 1,25) oder 2,55 (95% KI: 1,67; 3,89) pro 10.000 Kinder für die entsprechenden Kontrollkohorten.

Diese Daten lassen darauf schließen, dass pro 5.882 oder 2.747 mit Priorix-Tetra geimpften Kindern ein zusätzlicher Fall eines Fieberkrampfes auftritt, verglichen mit entsprechenden Kontrollkohorten, die einen MMR-Impfstoff oder gleichzeitig einen MMR- und Varizellen-Impfstoff erhalten hatten (zusätzliches Risiko 1,70 (95% KI: -1,86; 3,46) bzw. 3,64 (95% KI: -6,11; 8,30) pro 10.000 Kinder) – siehe Abschnitt 5.1.

\*\* Nach Verabreichung der ersten Dosis des kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln-, Varizellen-Impfstoffes wurde ein vermehrtes Auftreten von Fieber (ungefähr 1,5-fach) gegenüber der gleichzeitigen Verabreichung des Masern-, Mumps-, Röteln-Impfstoffes und des Varizellen-Impfstoffes an Getrennten Injektionsstellen beobachtet.

#### ***Daten nach der Markteinführung***

Während der Anwendung nach der Markteinführung wurden folgende zusätzliche Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Masern-Mumps-Röteln- und Varizellen-Impfung berichtet:

Da diese Nebenwirkungen aus Spontanberichten hervorgingen, ist deren Häufigkeit nicht zuverlässig abschätzbar.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Meningitis, Herpes zoster\*\*\*, Orchitis, Epididymitis, Mumps-ähnliches Syndrom

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura

#### Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Enzephalitis, Zerebellitis, Schlaganfall, Guillain-Barré-Syndrom, transverse Myelitis, periphere Neuritis, zerebelläre Ataxie, Zerebellitis-ähnliche Symptome

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Erythema exsudativum multiforme

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Arthralgie, Arthritis

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Kawasaki-Syndrom

\*\*\* Diese Nebenwirkung, die nach Impfung berichtet wurde, tritt auch nach einer Infektion mit dem Varicella-Wildtyp-Virus auf. Es gibt keine Hinweise, dass das Risiko für das Auftreten von Herpes zoster nach der Impfung höher ist als nach einer Varzellenerkrankung.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BD54

##### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Varilrix (monovalenter Oka/RIT-Impfstoff von GSK) und Priorix-Tetra zur Vorbeugung einer Varzellenerkrankung wurde in einer großen, randomisierten klinischen Studie untersucht. Als aktive Kontrolle wurde Priorix (Masern-Mumps-Röteln-Kombinationsimpfstoff von GSK) verwendet. Die Studie wurde in Europa durchgeführt, wo nicht in allen Ländern eine Routineimpfung gegen Varizellen empfohlen ist. Kinder im Alter von 12 bis 22 Monaten erhielten zwei Dosen Priorix-Tetra im Abstand von 6 Wochen (N = 2279) oder eine Dosis Varilrix (N = 2263). Diese Kinder wurden über einen Zeitraum von ca. 35 Monaten nach der Impfung beobachtet (eine Langzeit-Nachbeobachtung über 10 Jahre läuft noch). Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen epidemiologisch oder durch PCR (Polymerase-Kettenreaktion) bestätigte Varzellenerkrankungen jeglichen Schweregrades (durch Verwendung einer vorbestimmten Skala definiert) betrug 94,9% (97,5% KI: 92,4; 96,6%) nach zwei Dosen Priorix-Tetra und 65,4% (97,5% KI: 57,2; 72,1%) nach einer Dosis Varilrix. Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen leichte oder schwere, bestätigte Varzellenerkrankungen betrug 99,5% (97,5% KI: 97,5; 99,9%) nach zwei Dosen Priorix-Tetra und 90,7% (97,5% KI: 85,9; 93,9%) nach einer Dosis Varilrix.

In einer Studie in Finnland speziell zur Untersuchung der Wirksamkeit von Varilrix wurden 493 Kinder im Alter von 10 bis 30 Monaten über einen Zeitraum von ca. 2,5 Jahren nach der Impfung mit einer Dosis Varilrix beobachtet. Die Schutzwirkung betrug 100% (95% KI: 80; 100%) gegen typische oder schwere klinische Varizellen-Fälle ( $\geq 30$  Vesikel) und 88% (95% KI: 72; 96%) gegen serologisch bestätigte Varizellen-Fälle (mindestens 1 Vesikel oder Papel).

##### Wirksamkeit während der breiten Anwendung (Effectiveness)

Die Wirksamkeits-Daten während der breiten Anwendung deuten darauf hin, dass die Verabreichung von zwei Dosen eines Impfstoffes mit einer Varizellen-Komponente im Vergleich zu einer Dosis zu einer höheren Schutzrate und einer Abnahme der Varizellen-Durchbruchserkrankungen führt.

Die Wirksamkeit von zwei Dosen Priorix-Tetra während Windpocken-Ausbrüchen in Kindertagesstätten in Deutschland, wo es eine Varizellen-Impfempfehlung für Kinder ab einem Alter von 11 Monaten gibt, betrug 91% (95% KI: 65; 98%) gegen jegliche Varzellenerkrankungen und 94% (95% KI: 54; 99%) gegen leichte Varzellenerkrankungen.

Die Wirksamkeit einer Dosis Varilrix wurde in verschiedenen Situationen (Ausbrüche, Fall-Kontroll-Studien und Datenbank-Studien) geschätzt und reichte von 20% bis 92% gegen Varizellen-erkrankungen jeglichen Schweregrades und von 86% bis 100% gegen leichte bzw. schwere Varizellen-erkrankungen.

##### Immunantwort

In mehreren klinischen Studien wurde die Immunantwort, die durch Priorix-Tetra hervorgerufen wird, untersucht. Die Masern-, Mumps- und Röteln-Antikörpertiter wurden mit kommerziell erhältlichen ELISA-Tests (enzyme-linked immunosorbent assays) bestimmt. Zusätzlich wurden die Mumps-Antikörper mit einem Neutralisationstest bestimmt. Diese serologischen Parameter sind als Surrogatmarker für die Schutzwirkung allgemein akzeptiert. Ein modifizierter kommerzieller indirekter Immunfluoreszenz-Test (IFA) und ein kommerzieller ELISA-Test wurden verwendet, um die durch Priorix-Tetra hervorgerufene Immunantwort gegen Varizellen mit der Immunantwort durch den monovalenten Varizellen-Impfstoff von GSK zu vergleichen.

In drei klinischen Studien in Europa (Österreich, Finnland, Deutschland, Griechenland, Polen) wurden ca. 2.000 zuvor ungeimpften Kindern im Alter von 11 bis 23 Monaten zwei Dosen Priorix-Tetra im Abstand von 6 Wochen verabreicht. Die Serokonversionsraten (SC) und Geometrischen Mittelwerte der Antikörperkonzentration/-titer (GMCs/GMTs) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Antikörper-Test (cut-off)	Nach der 1. Dosis		Nach der 2. Dosis	
	SC (95% KI)	GMC/GMT (95% KI)	SC (95% KI)	GMC/GMT (95% KI)
<b>Masern ELISA (150 mI.E./ml)</b>	96,4% (KI: 95,5; 97,2)	3184,5 (KI:3046,5; 3328,7)	99,1% (KI: 98,6; 99,5)	4828,6 (KI:4644,3; 5020,1)
<b>Mumps ELISA (231 E/ml)</b>	91,3% (KI: 90,0; 92,5)	976,7 (KI:934,8; 1020,5)	98,8% (KI: 98,2; 99,2)	1564,4 (KI:1514,6; 1615,8)
<b>Neutralisation (1:28)</b>	95,4% (KI: 94,3; 96,3)	147,0 (KI: 138,6; 155,8)	99,4% (KI: 98,9; 99,7)	478,4 (KI: 455,1; 503,0)
<b>Rubella ELISA (4 I.E./ml)</b>	99,7% (KI: 99,4; 99,9)	62,2 (KI: 60,0; 64,5)	99,9% (KI: 99,6; 100)	119,7 (KI: 116,4; 123,1)
<b>Varicella IFA (1:4)</b>	97,2% (KI: 96,3; 97,9)	97,5 (KI: 92,2; 103,1)	99,8% (KI: 99,5; 100)	2587,8 (KI:2454,0; 2728,9)
<b>ELISA (50 mI.E./ml)</b>	89,4% (KI: 87,8; 90,8)	112,0 (KI: 93,5; 134,0)	99,2% (KI: 98,5; 99,6)	2403,9 (KI:1962,4; 2944,6)

Die beobachteten Serokonversionsraten und GMCs/GMTs waren ähnlich wie nach der separaten Impfung mit Varilrix und Priorix.

Bei Kindern, die im Alter von 11 Monaten geimpft wurden, ist der Anteil der Kinder mit schützenden Masern-Antikörpertitern (d. h.  $\geq 150$  mI.E./ml) nach der ersten Dosis 91–92%. Dieser Anteil ist niedriger, als wenn die erste Dosis nach dem vollendeten 12. Lebensmonat verabreicht wird.

Die zweite Dosis Priorix-Tetra induzierte eine Erhöhung der Serokonversionsraten und/oder der Antikörperspiegel gegen die Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoffkomponenten. Daher sollte die zweite Dosis vorzugsweise innerhalb von 3 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden, um eine Erkrankung im Intervall zwischen den beiden Dosen zu vermeiden.

Die Daten deuten darauf hin, dass die Verabreichung von zwei Dosen Priorix-Tetra im Vergleich zu einer Dosis zu einer höheren Wirksamkeit und einer Abnahme der Varizellen-Durchbruchs-erkrankungen führt. Dies korreliert mit einem Anstieg der Varizellen-Antikörper nach der zweiten Dosis, was auf einen Boostereffekt der zweiten Dosis der Varizellenantigenkomponente hinweist.

#### Immunantwort bei Kindern im Alter von 9 bis 10 Monaten

In eine klinische Studie in Asien (Singapur) wurden 300 gesunde Kinder im Alter von 9 bis 10 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Impfstoffdosis eingeschlossen. Von diesen erhielten 153 Kinder zwei Dosen Priorix-Tetra im Abstand von 3 Monaten und 147 Kinder erhielten Priorix und Varilrix. Die Serokonversionsraten und GMCs/GMTs waren denen nach getrennter Verabreichung von Varilrix und Priorix ähnlich. Die Serokonversionsraten nach der ersten Dosis Priorix-Tetra waren für alle Antigene, außer Masern, mit denen, die in anderen klinischen Studien bei Kindern im Alter von 12 bis 24 Monaten beobachtet wurden, vergleichbar. Die Serokonversionsrate für Masern bei Kindern im Alter von 9 bis 10 Monaten nach einer Dosis Priorix-Tetra betrug 93,3% (95% KI: 87,6; 96,9). Die Immunantwort von Kindern kann im ersten Lebensjahr wegen einer möglichen Interferenz mit maternalen Antikörpern nicht ausreichend sein. Daher sollte eine zweite Dosis Priorix-Tetra 3 Monate nach der ersten Dosis verabreicht werden.

#### Persistenz der Immunantwort

Zwei Jahre nach der Impfung mit zwei Dosen Priorix-Tetra in einer großen klinischen Studie betragen die Seropositivitätsraten für Varizellen-Antikörper 99,4% (ELISA) und 99,2% (IFA) sowie 99,1% für Masern-Antikörper (ELISA), 90,5% für Mumps-Antikörper (ELISA) und 100% für Röteln-Antikörper (ELISA).

#### Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach der Markteinführung

Das Risiko von Fieberkrämpfen nach Verabreichung der ersten Dosis von Priorix-Tetra bei Kindern im Alter von 9 bis 30 Monaten wurde in einer retrospektiven Datenbank-Analyse untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxizitätsstudien bei Tieren nach wiederholter Gabe ergaben keine Hinweise auf eine lokale oder systemische Toxizität des Impfstoffes.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Impfstoff:*

Aminosäuren, Lactose, Mannitol, Sorbitol, Medium 199

#### *Lösungsmittel:*

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**

18 Monate

Nach dem Auflösen sollte der Impfstoff umgehend verabreicht werden oder im Kühlschrank aufbewahrt werden (2°C–8°C). Wenn der Impfstoff nicht innerhalb von 24 Stunden verwendet wird, ist er zu verwerfen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Kühl lagern und transportieren (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.<sup>11</sup>

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt der Behältnisse**

Pulver in Glasfläschchen (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi).

Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) in einer Fertigspritze (Glas Typ I) (0,5 ml) mit Kolbendichtungsstopfen aus Butylgummi mit oder ohne separaten Kanülen/Nadeln in den folgenden Packungsgrößen:

- Packungsgrößen zu 1 oder 10 mit jeweils 2 separaten Kanülen/Nadeln
- Packungsgrößen zu 1, 10, 20 oder 50 ohne Kanülen/Nadeln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Der rekonstituierte Impfstoff ist vor der Verabreichung per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Der Impfstoff wird gelöst, indem der gesamte Inhalt des beigefügten Behältnisses mit Lösungsmittel in das Glasfläschchen mit dem Pulver gegeben wird. Danach wird die Mischung gründlich geschüttelt, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.

Aufgrund geringfügig abweichender pH-Werte kann die Farbe des gelösten Impfstoffes von pfirsichfarben bis fuchsienrosa variieren. Diese Farbschwankungen stellen keine Beeinträchtigung der Wirksamkeit des Impfstoffes dar. Bei Beobachtung anderer Veränderungen ist der Impfstoff zu verwerfen.

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

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

EMRAmed Arzneimittel GmbH  
Otto-Hahn-Straße 11  
22946 Trittau  
Telefon: (04154) 806-0  
Telefax: (04154) 806-114

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

...

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

...

#### **10. STAND DER INFORMATION**

März 2013

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

#### **12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN**

Je 1 Impfdosis:

Pulver (Impfstoff) in Glasfläschchen und Lösungsmittel (0,5 ml Wasser für Injektionszwecke) in Fertigspritze ohne Kanüle/Nadel. Packungsgrößen: 1 Impfdosis, 10 x 1 Impfdosis