

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 Schwarz¹ (lebend, attenuiert) mindestens $10^{3,0}$ ZKID₅₀³

Mumpsviren, Stamm RIT 4385¹, abgeleitet vom Stamm Jeryl Lynn (lebend, attenuiert) mindestens $10^{4,4}$ ZKID₅₀³

Rötelnviren, Stamm Wistar RA 27/3² (lebend, attenuiert) mindestens $10^{3,0}$ ZKID₅₀³

Varicella-Viren, Stamm OKA² (lebend, attenuiert) mindestens $10^{3,3}$ PBE⁴

¹ hergestellt in embryonalen Hühnerzellen

² hergestellt in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

³ ZKID₅₀ = Zellkultur-Infektionsdosis 50 %

⁴ 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 pro Dosis.

Der Impfstoff enthält 6,5 Nanogramm Para-Aminobenzoesäure pro Dosis und 583 Mikrogramm Phenylalanin pro Dosis (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 Personen ab dem vollendeten 11. Lebensmonat 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

Personen ab dem vollendeten 11. Lebensmonat

Personen ab dem vollendeten 11. Lebensmonat erhalten zwei Dosen Priorix-Tetra (jeweils 0,5 ml). Die Wahl des Alters, in dem Priorix-Tetra verabreicht wird, sollte die jeweiligen offiziellen Impfpfehlungen*, 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 Impfpfehlungen*:

– Eine Einzeldosis Priorix-Tetra kann Personen 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 (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) in die Deltoid-Region des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels zu injizieren.

Bei Patienten mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung sollte der Impfstoff vorzugsweise subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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.

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.

Durch eine Impfung bis zu 72 Stunden nach natürlicher Masern- oder Varizellen-Exposition kann eine begrenzte Schutzwirkung gegen Masern oder Varizellen erzielt werden.

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. Es hat sich gezeigt, dass das OKA Varicella-Impfvirus von geimpften Personen, die nach der Impfung einen Hautausschlag entwickelt haben, mit einer sehr niedrigen Rate auf seronegative Kontaktpersonen übertragen wird. Eine Übertragung des OKA Varicella-Impfvirus von einer geimpften Person, die keinen Hautausschlag entwickelt hat, auf eine seronegative Kontaktperson kann nicht ausgeschlossen werden.

Geimpfte Personen sollten versuchen, bis zu 6 Wochen nach der Impfung, wenn immer möglich, engen Kontakt zu empfänglichen Personen mit einem hohen Risiko für eine Windpockenerkrankung zu vermeiden, selbst wenn es zu keinem Windpocken-ähnlichen Ausschlag gekommen ist. Wenn der Kontakt zu empfänglichen Personen mit einem hohen Risiko für eine Windpockenerkrankung nicht zu vermeiden ist, sollte das potentielle Risiko einer Übertragung des Varicella-Impfvirus gegen das Risiko einer Ansteckung und Übertragung des Varicella-Wildtyp-Virus abgewogen werden.

Empfängliche Personen mit einem hohen Risiko für eine Windpockenerkrankung sind:

- Personen mit eingeschränkter Immunantwort (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
- Schwangere Frauen ohne dokumentierte positive Windpockenerkrankung in der Vorgeschichte oder ohne einen Labornachweis einer vorausgegangenen Infektion
- Neugeborene von Müttern ohne dokumentierte positive Windpockenerkrankung in der Vorgeschichte oder ohne einen Labornachweis einer vorausgegangenen Infektion.

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. Diese Patienten sollten mit Vorsicht geimpft und der Impfstoff vorzugsweise subkutan verabreicht werden.

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. Wie bei anderen Varizellen-Impfstoffen wurden Windpockenerkrankungen bei Personen, die zuvor mit Priorix-Tetra geimpft wurden, beobachtet. Diese Durchbruchserkrankungen sind üblicherweise mild, mit weniger Läsionen und geringerem Fieber im Vergleich zu Erkrankungen bei nicht geimpften Personen.

Es gibt sehr wenige Berichte, hauptsächlich von Personen mit eingeschränkter Immunantwort, bei denen nach einer Impfung mit dem OKA-Impfvirus-Stamm eine disseminierte Windpockenerkrankung unter Einbeziehung von inneren Organen auftrat.

Interferenz mit serologischen Tests (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Priorix-Tetra enthält Para-Aminobenzoessäure. Para-Aminobenzoessäure kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen sowie in seltenen Fällen Bronchospasmen.

Priorix-Tetra enthält 583 Mikrogramm Phenylalanin pro Dosis. Phenylalanin kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass Priorix-Tetra gleichzeitig mit jedem der folgenden monovalenten oder kombinierten Impfstoffe, einschließlich hexavalente Impfstoffe (DTPa-HBV-IPV/Hib), verabreicht werden kann: Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis (DTPa)-Impfstoff, *Haemophilus influenzae*-Typ b (Hib)-Impfstoff, inaktivierter Polio (IPV)-Impfstoff, Hepatitis-B (HBV)-Impfstoff, Meningokokken-B (MenB)-Impfstoff, Meningokokken-C (MenC)-Konjugat-Impfstoff, Meningokokken-A, -C, -W-135, -Y (MenACWY)-Konjugat-Impfstoff und 10-valenter Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff.

Das Risiko für Fieber, Spannung an der Injektionsstelle, Veränderung der Essgewohnheiten und Reizbarkeit ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Priorix-Tetra und Bexsero erhöht. Nach Möglichkeit kann daher eine getrennte Verabreichung der beiden Impfstoffe in Betracht gezogen werden.

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

Wenn Priorix-Tetra gleichzeitig mit einem anderen injizierbaren Impfstoff verabreicht wird, sollten die Impfstoffe immer in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

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 Impfersagens 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Priorix-Tetra auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ein Einfluss von Priorix-Tetra auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht oder nur in einem vernachlässigbaren Ausmaß zu erwarten.

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 subkutan 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 $\geq 38\text{ °C}$ (rektal) oder $\geq 37,5\text{ °C}$ (axillar/oral).

Tabellarische 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

Siehe Tabelle oben rechts

Es wurden keine klinischen Studien mit Priorix-Tetra (MMRV) mit Personen im Alter > 6 Jahre durchgeführt. Das Sicherheitsprofil für Priorix-Tetra bei Personen im Alter > 6 Jahre wird anhand der verfügbaren Daten für Priorix (MMRV-Impfstoff von GSK) und Varilrix (monovalenter OKA Varizellen-Impfstoff von GSK) extrapoliert. Das Nebenwirkungsspektrum wie beispielsweise Fieber, Hautausschlag, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Rötung an der Injektionsstelle bei Personen im Alter > 6 Jahre, die Priorix und Varilrix erhielten, war vergleichbar mit dem bei Kindern im Alter < 6 Jahre, die Priorix-Tetra erhielten. Diese klinischen Studien lassen darauf schließen, dass die zweite Dosis des MMR-Impfstoffes hinsichtlich Fieber besser toleriert wird als die erste Dosis, wohingegen die Reaktogenität des Varizellen-Impfstoffes unabhängig von der verabreichten Dosis vergleichbar bleibt. Schwellung an der Injektionsstelle wurde „häufig“ bei Kindern berichtet, die Priorix-Tetra erhielten, während dies in Varilrix-Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen „sehr häufig“ berichtet wurde.

Daten aus klinischen Prüfungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Infektion der oberen Atemwege
	Selten	Mittelohrentzündung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
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	Parotisvergrößerung, Durchfall, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Fieber (rektal: $\geq 38\text{ °C}$ bis $\leq 39,5\text{ °C}$; axillar/oral: $\geq 37,5\text{ °C}$ bis $\leq 39\text{ °C}$)**
	Häufig	Schwellung an der Injektionsstelle, Fieber (rektal: $> 39,5\text{ °C}$; axillar/oral: $> 39\text{ °C}$)**
	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 Fallddefinition, 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

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden in wenigen Fällen während der Anwendung nach der Markteinführung beobachtet. Da diese Fälle auf freiwilliger Basis aus einer Population unbekannter Größe gemeldet werden, kann deren Häufigkeit nicht zuverlässig abgeschätzt werden.

Siehe Tabelle oben rechts auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BD54

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Varilrix (monovalenter OKA Varizellen-Impfstoff von GSK) und Priorix-Tetra zur Vorbeugung einer Varizellen-Infektion wurde in einer großen, randomisierten, in mehreren Ländern durchgeführten klinischen Studie untersucht. Als aktive Kontrolle wurde Priorix (Masern-Mumps-Röteln-Kombinationsimpfstoff von GSK) verwendet. Die Studie wurde in Europa durchgeführt, wo zu dieser Zeit nicht in allen Ländern eine Routineimpfung gegen Varizellen empfohlen war. Kinder im

Alter von 12 bis 22 Monaten erhielten zwei Dosen Priorix-Tetra im Abstand von 6 Wochen oder eine Dosis Varilrix. Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen epidemiologisch oder durch PCR (Polymerase-Kettenreaktion) bestätigte Varzellenerkrankungen jeglichen Schweregrades (durch Verwendung einer vorbestimmten Skala definiert) und gegen mittelschwere oder schwere, bestätigte Varzellenerkrankungen wurde initial nach 2 Jahren (mediane Dauer 3,2 Jahre) gezeigt. Die anhaltende Wirksamkeit wurde in derselben Studie während der Langzeit-Nachbeobachtung über 6 Jahre (mediane Dauer 6,4 Jahre) und 10 Jahre (mediane Dauer 9,8 Jahre) gezeigt. Die Daten sind in der Tabelle Mitte rechts dargestellt.

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 Varzellen-Komponente im Vergleich zu einer Dosis zu einer höheren Schutzrate und einer Abnahme der Varzellen-Durchbruchserkrankungen führt.

Die Wirksamkeit von zwei Dosen Priorix-Tetra während Windpocken-Ausbrüchen in Kindertagesstätten in Deutschland, wo es eine Varzellen-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 mittelschwere 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 Varzellenerkrankungen jeglichen Schweregrades und von 86 % bis 100 % gegen mittelschwere bzw. schwere Varzellenerkrankungen.

Immunantwort

In mehreren klinischen Studien wurde die Immunantwort, die durch subkutane Verabreichung von Priorix-Tetra hervorgerufen wird, untersucht. Die Masern-, Mumps- und Röteln-Antikörpertiter wurden mit kommerziell erhältlichen ELISA-Tests (enzyme-linked immunosorbent assay = enzymgekoppelter Immunsorptionsstest) 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, wird mittlerweile nicht mehr verwendet) und ein kommerzieller ELISA-Test wurden verwendet, um die durch Priorix-Tetra hervorgerufene Immunantwort gegen Varzellen mit der Immunantwort durch den monovalenten Varzellen-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 und Geometrischen Mittelwerte der Antikörperkonzentration/-titer (GMCs/GMTs) sind in der Tabelle unten rechts zusammengefasst.

Daten nach der Markteinführung

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Meningitis, Herpes zoster*, Masern-ähnliches Syndrom, Mumps-ähnliches Syndrom (einschließlich Orchitis, Epididymitis und Parotitis)
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, Zerebellitis-ähnliche Symptome (einschließlich vorübergehende Gangstörungen und vorübergehende Ataxie)
Gefäßerkrankungen	Vaskulitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythema exsudativum multiforme, Windpocken-ähnlicher Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Arthritis

* 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.

Gruppe	Zeitpunkt	Wirksamkeit gegen bestätigte Varzellenerkrankungen jeglichen Schweregrades	Wirksamkeit gegen mittelschwere oder schwere, bestätigte Varzellenerkrankungen
Priorix-Tetra (2 Dosen) N = 2.489	Jahr 2	94,9 % (97,5 % KI: 92,4; 96,6)	99,5 % (97,5 % KI: 97,5; 99,9)
	Jahr 6 ⁽¹⁾	95,0 % (95 % KI: 93,6; 96,2)	99,0 % (95 % KI: 97,7; 99,6)
	Jahr 10 ⁽¹⁾	95,4 % (95 % KI: 94,0; 96,4)	99,1 % (95 % KI: 97,9; 99,6)
Varilrix (1 Dosis) N = 2.487	Jahr 2	65,4 % (97,5 % KI: 57,2; 72,1)	90,7 % (97,5 % KI: 85,9; 93,9)
	Jahr 6 ⁽¹⁾	67,0 % (95 % KI: 61,8; 71,4)	90,3 % (95 % KI: 86,9; 92,8)
	Jahr 10 ⁽¹⁾	67,2 % (95 % KI: 62,3; 71,5)	89,5 % (95 % KI: 86,1; 92,1)

N = Anzahl der eingeschlossenen und geimpften Probanden

⁽¹⁾ Deskriptive Analyse

Antikörper-Test (cut-off)	Nach der 1. Dosis		Nach der 2. Dosis	
	Serokonversionsraten (95 % KI)	GMC/GMT (95 % KI)	Serokonversionsraten (95 % KI)	GMC/GMT (95 % KI)
Masern ELISA (150 ml.E./ml)	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)
Mumps ELISA (231 E/ml)	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)
Neutralisation (1:28)	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)
Rubella ELISA (4 I.E./ml)	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)
Varicella IFA (1:4)	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)
ELISA (50 ml.E./ml)	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. ≥ 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-Durchbruchserkrankungen führt. Dies korreliert mit einem Anstieg der Varizellen-Antikörper nach der zweiten Dosis, was auf einen Boostereffekt der zweiten Dosis der Varizellenantigenkomponente hinweist.

Die Immunantwort auf Priorix-Tetra, das als zweite Dosis eines MMR-Impfstoffes bei Kindern im Alter von 24 Monaten bis 6 Jahren verabreicht wurde, wurde in 2 klinischen Studien untersucht. Die Kinder wurden vorher entweder mit einem MMR-Impfstoff oder mit einem MMR-Impfstoff zusammen mit einem lebend-attenuierten Varizellen-Impfstoff geimpft. Die Seropositivitätsraten für Varizellen-Antikörper betragen 98,1% (IFA) bei Kindern, die vorher mit einem MMR-Impfstoff geimpft wurden bzw. 100% bei Kindern, die vorher einen MMR-Impfstoff zusammen mit einem lebend-attenuierten Varizellen-Impfstoff erhalten hatten. In beiden Studien betragen die Seropositivitätsraten 100% für Masern-, Mumps- und Röteln-Antikörper.

Immunantwort bei Personen > 6 Jahre

Es wurden keine klinischen Studien zur Immunogenität von Priorix-Tetra bei Personen im Alter von > 6 Jahre durchgeführt. Die Immunogenität von Priorix-Tetra bei Personen im Alter von > 6 Jahre wird anhand der verfügbaren Daten von Priorix und Varilrix extrapoliert.

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

Zeitpunkt	Antikörper-Test (cut-off)		
	Masern ELISA (150 mI.E./ml)	Mumps ELISA (231 E/ml)	Röteln ELISA (4 I.E./ml)
Jahr 2	99,1 %	90,5 %	100 %
Jahr 6	99,0 %	90,5 %	99,8 %
Jahr 10	98,5 %	90,0 %	97,7 %

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay): enzymgekoppelter Immunadsorptionstest

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.

Die Immunogenität und Sicherheit nach intramuskulärer Verabreichung von Priorix-Tetra wurde in einer vergleichenden Studie mit 328 Kindern im Alter von 11 bis 21 Monaten untersucht, die zwei Dosen Priorix-Tetra entweder intramuskulär oder subkutan erhielten. Die Studie zeigte vergleichbare Immunogenität und Sicherheit für beide Verabreichungswege.

Persistenz der Immunantwort auf Masern, Mumps und Röteln

In einer klinischen Studie, in der Kinder im Alter von 12 bis 22 Monaten zwei Dosen Priorix-Tetra erhielten (N = 2.489), ergaben sich nach 2, 6 bzw. 10 Jahren Seropositivitätsraten für Masern-, Mumps- und Röteln-Antikörper mit einem Antikörpertiter gleich oder über einem definierten Schwellenwert wie in der Tabelle oben rechts dargestellt.

Da robuste Daten zur Wirksamkeit gegen Varzellenerkrankungen über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren vorliegen (vergleiche Abschnitt „Wirksamkeit“ auf Seite 4) und anhand der ermittelten immunologischen Daten kein Schwellenwert für die Schutzwirkung gegen Varzellenerkrankungen etabliert ist, werden keine Daten zur Varizellen-Antikörper Persistenz vorgelegt.

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 8.4).

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

Pulver:

Aminosäuren (enthält Phenylalanin)
Lactose (wasserfrei)
Mannitol (E 421)
Sorbitol (E 420)

Medium 199 (enthält Phenylalanin, Para-Aminobenzoessäure, Natrium und Kalium)

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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Pulver in einer Durchstechflasche (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 oder 10 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, darf der Impfstoff nicht verwendet werden.

Der Impfstoff wird gelöst, indem der gesamte Inhalt der Fertigspritze mit Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver gegeben wird.

Um die Kanüle/Nadel an der Spritze anzubringen, lesen Sie die Anleitung mit den Bildern 1 und 2 sorgfältig durch. Allerdings kann sich die mitgelieferte Spritze von der abgebildeten Spritze etwas unterscheiden (d.h. ohne Schraubgewinde). In diesem Fall muss die Kanüle/Nadel ohne zu schrauben angebracht werden.

Siehe Abbildung

Halten Sie die Spritze immer am Zylinder, nicht am Spritzenkolben oder am Luer-Lock-Gewindeansatz. Halten Sie die Nadel und die Spritze in einer Linie ausgerichtet (wie in Bild 2 dargestellt), anderenfalls kann sich der Luer-Lock-Gewindeansatz verziehen und undicht werden.

Falls sich beim Zusammensetzen der Luer-Lock-Gewindeansatz von der Spritze ab löst, sollte eine neue Impfdosis (neue Spritze und Durchstechflasche) verwendet werden.

1. Drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab (wie in Bild 1 dargestellt).

Unabhängig davon, ob der Luer-Lock-Gewindeansatz fest sitzt oder sich auf der Spritze drehen lässt, führen Sie bitte die folgenden Schritte durch:

2. Bringen Sie die Nadel an der Spritze an, indem Sie den Nadelansatz vorsichtig mit dem Luer-Lock-Schraubgewinde verbinden und jeweils eine Viertelumdrehung im Uhrzeigersinn drehen, bis die Nadel fest sitzt (wie in Bild 2 dargestellt).

3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der fest sitzen kann.

4. Geben Sie das Lösungsmittel zum Pulver. 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 darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

5. Ziehen Sie den gesamten Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze auf.

6. Zur Verabreichung des Impfstoffes sollte eine neue Kanüle/Nadel verwendet werden. Drehen Sie die Nadel von der Spritze ab und bringen Sie die Injektionsnadel an wie oben unter Schritt 2 beschrieben.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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
http://www.glaxosmithkline.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.03395.01.1

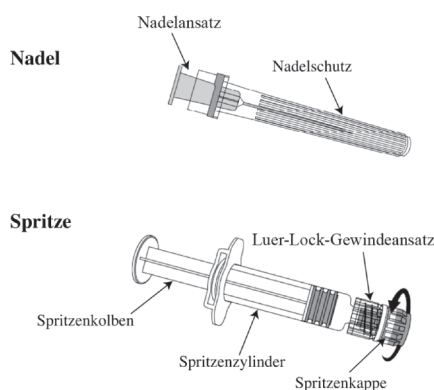


Bild 1

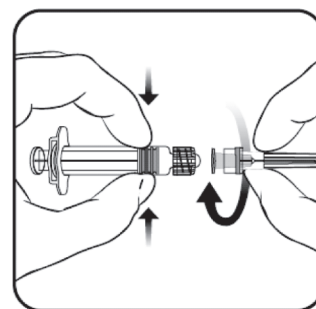


Bild 2

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

23. Januar 2012

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

Je 1 Impfdosis:

Pulver (Impfstoff) in einer Durchstechflasche und Lösungsmittel (0,5 ml Wasser für Injektionszwecke) in einer Fertigspritze ohne Kanüle/Nadel.

Packungsgrößen:

1 Impfdosis

10 x 1 Impfdosis

A1A_VX423

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt