

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apexxnar® Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (20-valent, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 1 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 3 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 4 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 5 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6A ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6B ^{1,2}	4,4 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 7F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 8 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 9V ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 10A ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 11A ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 12F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 14 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 15B ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 18C ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19A ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 22F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 23F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 33F ^{1,2}	2,2 µg

¹ konjugiert an das CRM₁₉₇-Trägerprotein (ca. 51 µg pro Dosis)

² adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,125 mg Aluminium pro Dosis)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Der Impfstoff ist eine homogene, weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonie, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Personen ab einem Alter von 18 Jahren.

Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 zu Informationen über den Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen.

Die Anwendung von Apexxnar sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen ab einem Alter von 18 Jahren

Apexxnar wird bei Personen ab einem Alter von 18 Jahren als Einzeldosis verabreicht.

Die Notwendigkeit einer Wiederholungsimpfung mit einer nachfolgenden Dosis von Apexxnar wurde nicht nachgewiesen.

Daten zur sequenziellen Impfung mit anderen Pneumokokken-Impfstoffen oder einer Auffrischungsimpfung liegen für Apexxnar nicht vor. Basierend auf den klinischen Erfahrungen mit Prevenar 13 (einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, der aus 13 Polysaccharidkonjugaten besteht, die auch in Apexxnar enthalten sind) sollte Apexxnar zuerst verabreicht werden, wenn die Anwendung eines 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs (Pneumovax 23 [PPSV23]) in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apexxnar bei Kindern und Jugendlichen, die jünger sind als 18 Jahre, ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Personengruppen

Es liegen keine Daten zu Apexxnar bei besonderen Personengruppen vor.

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien mit Prevenar 13 (einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, der aus 13 Polysaccharidkonjugaten besteht, die auch in Apexxnar enthalten sind) bei Erwachsenen vor, die ein höheres Risiko für Pneumokokken-Infektionen haben, d. h. bei immungeschwächten Personen oder nach einer Knochenmarktransplantation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Basierend auf diesen Daten wurde für Prevenar 13 die folgende Dosierung empfohlen:

- Für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Pneumokokkeninfektion (z. B. Personen mit Sichelzellerkrankung oder einer HIV-Infektion), einschließlich solchen, die zuvor mit einer oder mehreren Dosen PPSV23 geimpft worden waren, wurde die Gabe von mindestens 1 Dosis Prevenar 13 empfohlen.
- Bei Personen mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) bestand das empfohlene Impfschema von Prevenar 13 aus 4 Dosen zu je 0,5 ml. Die Grundimmunisierung bestand aus 3 Dosen, wobei die 1. Dosis 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht wurde und der

Abstand zwischen den Dosen mindestens 1 Monat betrug. Eine Booster-Dosis wurde 6 Monate nach der 3. Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1.

Art der Anwendung

Nur zur intramuskulären Anwendung.

Eine Dosis (0,5 ml) Apexxnar sollte intramuskulär verabreicht werden, vorzugsweise in den Deltamuskel, wobei darauf zu achten ist, dass eine Injektion in oder in die Nähe von Nerven und Blutgefäßen vermieden wird.

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Diphtherie-Toxoid.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Apexxnar darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs eine geeignete medizinische Versorgung und Überwachung gewährleistet sein.

Gleichzeitig bestehende Erkrankung

Bei Personen, die an einer schweren akuten fiebrigen Erkrankung leiden, sollte die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Bei einer leichten Infektion, z. B. einer Erkältung, sollte die Impfung jedoch nicht verschoben werden.

Thrombozytopenie und Koagulationsstörungen

Der Impfstoff muss bei Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen mit Vorsicht verabreicht werden, da nach intramuskulärer Verabreichung Blutungen auftreten können.

Das Risiko von Blutungen bei Patienten mit Gerinnungsstörungen muss vor der intramuskulären Verabreichung jedes Impfstoffs sorgfältig geprüft werden, und eine subkutane Verabreichung sollte in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die Risiken deutlich überwiegt.

Schutz vor Pneumokokken-Erkrankungen

Apexxnar schützt ausschließlich gegen *Streptococcus pneumoniae*-Serotypen, die in dem Impfstoff enthalten sind. Es bietet keinen Schutz gegen andere Mikroorganismen, die invasive Erkrankungen oder Pneumonie verursachen. Wie bei allen Impfstoffen gilt, dass Apexxnar nicht alle Personen, die diesen Impfstoff erhalten, vor invasiven

Pneumokokken-Erkrankungen oder Pneumonie schützen kann. Für aktuelle epidemiologische Informationen Ihres Landes sollten Sie die zuständige nationale Organisation kontaktieren.

Immungeschwächte Personen

Es sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Apexxnar bei Personen aus immungeschwächten Gruppen verfügbar. Über eine Impfung sollte individuell entschieden werden.

Basierend auf den Erfahrungen mit Pneumokokkenimpfstoffen können einige Personen mit veränderter Immunkompetenz eine verminderte Immunantwort auf Apexxnar aufweisen.

Personen mit eingeschränkter Immunantwort, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, können auf die aktive Immunisierung mit einer verringerten Antikörperantwort reagieren. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Prevenar 13 (einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, der aus 13 Polysaccharidkonjugaten besteht, die auch in Apexxnar enthalten sind) liegen für eine begrenzte Zahl von Personen mit HIV-Infektion oder HSZT vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Bei Erwachsenen aller untersuchten Altersgruppen wurden die formalen Kriterien der Nichtunterlegenheit erfüllt. Mit Apexxnar wurden für die meisten Serotypen im Vergleich zu Prevenar 13 numerisch niedrigere geometrische Mittelwerte beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung für immungeschwächte Personen ist jedoch unbekannt.

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

Apexxnar darf nicht mit anderen Impfstoffen/Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Apexxnar bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Die Verabreichung von Apexxnar in der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen

die möglichen Risiken für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apexxnar in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Apexxnar auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Apexxnar hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4.8 erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Studienteilnehmer ab einem Alter von 18 Jahren

Die Sicherheit von Apexxnar wurde in sechs klinischen Studien (zwei Phase-1-, eine Phase-2- und drei Phase-3-Studien) an 4.552 Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren sowie an 2.496 Teilnehmern in den Kontrollgruppen untersucht.

In den Phase-3-Studien erhielten 4.263 Teilnehmer Apexxnar. Dazu gehörten 1.798 Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren, 334 Teilnehmer im Alter von 50 bis 59 Jahren und 2.131 Teilnehmer ab einem Alter von 60 Jahren (1.138 waren 65 Jahre oder älter). Von den Teilnehmern, die in der Phase-3-Studie Apexxnar erhielten, waren 3.639 noch nie mit einem Pneumokokkenimpfstoff geimpft worden, 253 hatten zuvor Pneumovax 23 (Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff [23-valent]; PPSV23) erhalten (≥ 1 bis ≤ 5 Jahre vor der Aufnahme in die Studie), 246 hatten zuvor nur Prevenar 13 erhalten (≥ 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie), und 125 hatten zuvor Prevenar 13, gefolgt von PPSV23 erhalten (die PPSV23-Dosis ≥ 1 Jahr vor der Aufnahme in die Studie).

Die Teilnehmer an der Phase-3-Studie B7471007 (pivotale Studie 1007) wurden nach der Impfung 1 Monat lang auf unerwünschte Ereignisse und bis zu 6 Monate lang auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse untersucht. An der Studie nahmen 447 Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren, 445 Teilnehmer im Alter von 50 bis 59 Jahren, 1.985 Teilnehmer im Alter von 60 bis 64 Jahren, 624 Teilnehmer im Alter von 65 bis 69 Jahren, 319 Teilnehmer im Alter von 70 bis 79 Jahren und 69 Teilnehmer im Alter von ≥ 80 Jahren teil.

Bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren in den Studien 1007 und einer Phase-3-Studie B7471008 (Chargenkonsistenz-Studie 1008) waren die am häufigsten gemel-

deten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (79,2%), Muskelschmerzen (62,9%), Ermüdung (46,7%), Kopfschmerzen (36,7%) und Gelenkschmerzen (16,2%). Bei Teilnehmern im Alter von 50 bis 59 Jahren in Studie 1007 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (72,5%), Muskelschmerzen (49,8%), Ermüdung (39,3%), Kopfschmerzen (32,3%) und Gelenkschmerzen (15,4%). Bei Teilnehmern ab einem Alter von 60 Jahren in Studie 1007 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (55,4%), Muskelschmerzen (39,1%), Ermüdung (30,2%), Kopfschmerzen (21,5%) und Gelenkschmerzen (12,6%). Diese waren in der Regel leicht oder mäßig ausgeprägt und klangen innerhalb weniger Tage nach der Impfung ab.

In der Phase-3-Studie B7471006 (Studie 1006) wurde Apexxnar bei Teilnehmern ab einem Alter von 65 Jahren mit unterschiedlichem vorhergehenden Pneumokokkenstatus untersucht (zuvor PPSV23, zuvor Prevenar 13 oder zuvor Prevenar 13, gefolgt von PPSV23). Die bei den Teilnehmern am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in dieser Studie waren in der Häufigkeit ähnlich zu denen, die für Teilnehmer im Alter von ≥ 60 Jahren in Studie 1007 berichtet wurden, mit einer leicht erhöhten Häufigkeit von Schmerzen an der Injektionsstelle (61,2%) bei Teilnehmern, die zuvor Prevenar 13 erhalten hatten, und Gelenkschmerzen (16,8%) bei Teilnehmern, die zuvor Prevenar 13, gefolgt von PPSV23 erhalten hatten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgend findet sich eine tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus den klinischen Phase-3-Studien und den Erfahrungen nach der Markteinführung.

Nebenwirkungen in klinischen Studien

Da Apexxnar dieselben 13 Serotyp-spezifischen Kapselpolysaccharid-Konjugate und dieselben sonstigen Impfstoffbestandteile enthält wie Prevenar 13, wurden die bei Prevenar 13 festgestellten Nebenwirkungen für Apexxnar übernommen. Tabelle 1 zeigt in Phase-3-Studien mit Apexxnar gemeldete Nebenwirkungen, basierend auf der höchsten Häufigkeit unerwünschter Reaktionen, Lokalreaktionen oder systemischer Ereignisse nach der Impfung in allen Apexxnar-Gruppen. Das Sicherheitsprofil von Apexxnar war in klinischen Studien ähnlich wie das von Prevenar 13. Im Vergleich zu Prevenar 13 wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen mit abnehmender Häufigkeit und Schwere aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3



Apexxnar® Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Tabelle 1. Nebenwirkungen in klinischen Studien zu Apexxnar

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Gesichtssödem, Dyspnoe, Bronchospasmus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Verminderter Appetit ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Diarrhoe ^a Übelkeit Erbrechen ^a	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag ^a Angioödem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerz Muskelschmerz			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen/ Druckempfindlichkeit an der Impfstelle Ermüdung	Induration/ Schwellung an der Impfstelle ^a Erythem an der Impfstelle ^a Fieber	Pruritus an der Impfstelle Lymphadenopathie Urtikaria an der Impfstelle Schüttelfrost ^a	Eingeschränkte Beweglichkeit des Arms ^a

a. In klinischen Studien zu Prevenar 13 mit der Häufigkeit „sehr häufig“ (≥ 1/10) gemeldete Nebenwirkung. Verminderter Appetit und eingeschränkte Beweglichkeit des Arms wurden in den Phase-3-Studien zu Apexxnar bei Erwachsenen nicht gemeldet. Die Häufigkeit ist somit nicht bekannt.

Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung

Tabelle 2 enthält Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen während der Anwendung von Prevenar 13 nach dem Inverkehrbringen, die auch bei Apexxnar auftreten könnten. Die Erfahrungen mit der Sicherheit von Prevenar 13 nach der Markteinführung sind auch für Apexxnar relevant, da Apexxnar dieselben Bestandteile (Polysaccharidkonjugate und sonstige Bestandteile) wie Prevenar 13 enthält. Diese Ereignisse wurden freiwillig in einer Population ungewisser Größe gemeldet. Deshalb ist keine zuverlässige Einschätzung ihrer Häufigkeit möglich, und es kann nicht für alle Ereignisse ein kausaler Zusammenhang mit der Impfstoffexposition hergestellt werden.

Siehe Tabelle 2

Zusätzliche Informationen für besondere Personengruppen in Studien mit Prevenar 13

Bei Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren mit einer HIV-Infektion sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 1 ähnlich, mit Ausnahme von Fieber (5 % bis 18 %) und Erbrechen (8 % bis 12 %), die sehr häufig auftraten, und Übelkeit (< 1 % bis 3 %), die häufig auftrat.

Bei Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren mit HSZT sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 1 ähnlich, mit Ausnahme von Fieber (4 % bis 15 %), Erbrechen (6 % bis 21 %) und Diarrhoe (25 % bis 36 %), die sehr häufig auftraten.

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 über das

Tabelle 2. Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung von Prevenar 13

Systemorganklasse	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Schock
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythema multiforme
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dermatitis an der Impfstelle

Ereignisse aus Spontanmeldungen nach der Markteinführung von Prevenar 13; Häufigkeiten konnten aus den verfügbaren Daten somit nicht ermittelt werden und gelten als unbekannt.

aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Apexxnar ist aufgrund seiner Darreichungsform als Fertigspritze unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Pneumokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AL02

Wirkmechanismus

Apexxnar enthält 20 Pneumokokken-Kapselpolysaccharide, die alle an ein CRM₁₉₇-Trägerprotein konjugiert sind, das die Immunantwort auf das Polysaccharid von einer T-Zell-unabhängigen zu einer T-Zell-abhängigen Antwort modifiziert. Die T-Zell-abhängige Antwort führt sowohl zu einer verstärkten Antikörperantwort als auch zur Bildung von B-Gedächtniszellen, wodurch eine „anamnestische“ (Booster-)Antwort bei erneuter Exposition gegenüber dem Bakterium ermöglicht wird.

Die Impfung mit Apexxnar induziert die Bildung von Serumantikörpern und einem immunologischen Gedächtnis gegen die im Impfstoff enthaltenen Serotypen. Der Spiegel der zirkulierenden Antikörper, der mit einem Schutz vor Pneumokokken-Erkrankungen korreliert, ist bei Erwachsenen noch nicht eindeutig definiert.

Apexxnar® Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Klinische Wirksamkeit

Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit mit Apexxnar durchgeführt.

Daten zur Immunogenität

Klinische Studien zu Apexxnar bei Erwachsenen

Drei klinische Studien der Phase 3, B7471006, B7471007 und B7471008 (Studie 1006, Studie 1007 und Studie 1008), wurden in den Vereinigten Staaten und Schweden durchgeführt, um die Immunogenität von Apexxnar in verschiedenen Altersgruppen von Erwachsenen und bei Teilnehmern zu untersuchen, die entweder nicht gegen Pneumokokken oder zuvor mit Prevenar 13, PPSV23 oder beidem geimpft worden waren.

An jeder Studie nahmen gesunde Teilnehmer oder immunkompetente Teilnehmer mit stabilen Grunderkrankungen teil, darunter chronische kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Lebererkrankung sowie medizinische Risikofaktoren und Verhaltensweisen (z. B. Rauchen), die bekanntermaßen das Risiko einer schwerwiegenden Pneumokokken-Pneumonie und IPD erhöhen. In der pivotalen Studie (Studie 1007) wurden diese Risikofaktoren bei 34 % der Teilnehmer im Alter ab 60 Jahren, 32 % der Teilnehmer im Alter von 50 bis 59 Jahren und 26 % der Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren festgestellt. Ein stabile Grunderkrankung wurde definiert als Erkrankung ohne Notwendigkeit einer erheblichen Therapieänderung in den vorhergehenden 6 Wochen (d. h. kein Wechsel in eine neue Therapiekategorie aufgrund einer Krankheitsverschlechterung) und ohne Krankenhausaufenthalt wegen einer Krankheitsverschlechterung innerhalb von 12 Wochen vor dem Erhalt des Studienimpfstoffs.

In allen Studien wurden die durch Apexxnar und die Kontroll-Pneumokokkenimpfstoffe ausgelösten Immunantworten mit einem Opsonophagozytose-Assay (opsonophagocytic activity assay, OPA) gemessen. Mit dem OPA-Assay werden die funktionalen Antikörper gegen *S. pneumoniae* gemessen.

Vergleich der Immunantworten auf Apexxnar mit Prevenar 13 und PPSV23

In einer randomisierten, Wirkstoff-kontrollierten, doppelblinden klinischen Nicht-Unterlegenheits-Studie (pivotal Studie 1007) zu Apexxnar in den Vereinigten Staaten und Schweden wurden Teilnehmer ab einem Alter von 18 Jahren, die bisher noch nicht mit einem Pneumokokkenimpfstoff geimpft worden waren, basierend auf ihrem Alter bei der Aufnahme in 1 von 3 Kohorten aufgenommen (18 bis 49, 50 bis 59 und ≥ 60 Jahre) und auf Apexxnar oder eine Kontrollgruppe randomisiert. Teilnehmer ab einem Alter von 60 Jahren wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Apexxnar ($n = 1.507$), gefolgt von Kochsalz-Placebo einen Monat danach, oder Prevenar 13 ($n = 1.490$), gefolgt von PPSV23 einen Monat danach. Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren und 50 bis 59 Jahren wurden randomisiert (im Verhältnis 3:1). Sie erhielten eine Dosis Apexxnar (18 bis 49 Jahre:

$n = 335$; 50 bis 59 Jahre: $n = 334$) oder Prevenar 13 (18 bis 49 Jahre: $n = 112$; 50 bis 59 Jahre: $n = 111$).

Die geometrischen Mittelwerte der Serotyp-spezifischen OPA-Titer (geometric mean titres, GMT) wurden vor der ersten Impfung und 1 Monat nach jeder Impfung gemessen. Die Nicht-Unterlegenheit der Immunantwort (OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung) unter Apexxnar gegenüber einem Kontrollimpfstoff für einen Serotyp wurde festgestellt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) für das GMT-Verhältnis (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPSV23) für den jeweiligen Serotyp über 0,5 lag.

Einen Monat nach der Impfung waren die bei Teilnehmern ab einem Alter von 60 Jahren durch Apexxnar ausgelösten Immunantworten auf alle 13 gemeinsamen Serotypen gegenüber den durch Prevenar 13 ausgelösten Immunantworten für dieselben Serotypen nicht unterlegen. Im Allgemeinen wurden mit Apexxnar im Vergleich zu Prevenar 13 bei den gemeinsamen Serotypen numerisch niedrigere geometrische Mittelwerte beobachtet (Tabelle 3). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist jedoch unbekannt.

Einen Monat nach der Impfung waren die durch Apexxnar ausgelösten Immunantworten auf 6 der 7 zusätzlichen Serotypen gegenüber den durch PPSV23 ausgelösten Immunantworten auf dieselben Serotypen nicht unterlegen. Die Immunantwort auf Serotyp 8 verfehlte das vorgegebene statistische Kriterium für die Nicht-Unterlegenheit. (Die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-Verhältnis beträgt 0,49 anstatt $> 0,50$, Tabelle 3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Unterstützende Analysen für andere Endpunkte in Bezug auf den Serotyp 8 in der Apexxnar-Gruppe fielen günstig aus. Dazu gehören ein Anstieg des Serokonversionsfaktors (geometric mean fold rise, GMFR) von vor der Impfung bis einen Monat nach der Impfung um 22,1, ein Anstieg der OPA-Titer von vor der Impfung bis einen Monat nach der Impfung um das ≥ 4 -Fache bei 77,8 % der Teilnehmer und ein Erreichen von OPA-Titern \geq LLOQ (lower limit of quantitation, untere Bestimmungsgrenze) einen Monat nach der Impfung bei 92,9 % der Teilnehmer.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3. OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung bei Teilnehmern ab einem Alter von 60 Jahren nach Gabe von Apexxnar im Vergleich zu Prevenar 13 für die 13 gemeinsamen Serotypen und im Vergleich zu PPSV23 für die 7 zusätzlichen Serotypen (Studie 1007)^{a,b,c,d}

	Apexxnar (n = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (n = 1.390–1.419)	PPSV23 (n = 1.201–1.319)	Impfstoffvergleich	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT-Verhältnis ^e	95 %-KI ^e
Serotyp					
1	123	154		0,80	0,71; 0,90
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6A	889	1.165		0,76	0,66; 0,88
6B	1.115	1.341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1.129		0,86	0,77; 0,96
9V	1.456	1.568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1.253	1.482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
Zusätzliche Serotypen					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2.008		1.080	1,86	1,63; 2,12
11A	4.427		2.535	1,75	1,52; 2,01
12F	2.539		1.717	1,48	1,27; 1,72
15B	2.398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3.666		1.846	1,99	1,70; 2,32
33F	5.126		3.721	1,38	1,21; 1,57

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, GMT = geometrischer Mittelwert der Titer (geometric mean titre), LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation), n = Anzahl der Teilnehmer, OPA = Opsonophagozytose-Assay (opsonophagocytic activity), PPSV23 = Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff, 23-valent (pneumococcal polysaccharide vaccine, 23-valent)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5



Apexxnar® Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Fortsetzung der Tabelle

- a. Studie 1007 wurde in den Vereinigten Staaten und in Schweden durchgeführt.
- b. Die Nicht-Unterlegenheit für einen Serotypen wurde bestätigt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-Verhältnis (Verhältnis Apexxnar/Vergleichsimpfstoff) über 0,5 lag (2-fach-Kriterium für die Nicht-Unterlegenheit).
- c. Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
- d. Auswertbare Population für die Immunogenität
- e. GMTs und GMT-Verhältnisse mit den jeweiligen zweiseitigen KI basierten auf einer Analyse der log-transformierten OPA-Titer unter Verwendung eines Regressionsmodells mit Impfstoffgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Alter bei der Impfung in Jahren und log-transformierten OPA-Titern bei Studienbeginn.

Immunogenität bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 59 Jahren

In Studie 1007 wurden Teilnehmer im Alter von 50 bis 59 Jahren und Teilnehmer im Alter von 18 bis 49 Jahren nach dem Zufallsprinzip (im Verhältnis 3:1) einer Impfung mit Apexxnar oder Prevenar 13 zugeordnet. Die Serotyp-spezifischen OPA-GMTs wurden vor der Impfung und 1 Monat nach der Impfung gemessen. Bei beiden Impfstoffen wurden bei jüngeren Teilnehmern im Vergleich zu älteren Teilnehmern höhere Immunantworten beobachtet. Eine Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit von Apexxnar in der jüngeren Altersgruppe im Vergleich zu Apexxnar bei Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren wurde per Serotyp durchgeführt, um die Indikation bei Erwachsenen im

Alter von 18 bis 49 Jahren und 50 bis 59 Jahren zu unterstützen. Eine Nicht-Unterlegenheit wurde festgestellt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-Verhältnis (Apexxnar bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren / 60 bis 64 Jahren und 50 bis 59 Jahren / 60 bis 64 Jahren) für jeden der 20 Serotypen bei > 0,5 lag. Apexxnar löste einen Monat nach der Impfung in den beiden jüngeren Altersgruppen Immunantworten auf alle 20 Impfstoff-Serotypen aus, die gegenüber den Antworten bei Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren einen Monat nach der Impfung nicht unterlegen waren (Tabelle 4).

Eine deskriptive Post-hoc-Analyse, die nicht als aktive Kontrolle für die Immunogenitätsbewertungen in der Studie vorgesehen war,

zeigte generell numerisch niedrigere geometrische OPA-Mittelwerts 1 Monat nach der Impfung mit Apexxnar für die gemeinsamen Serotypen im Vergleich zu Prevenar 13 bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 59 Jahren. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist allerdings unbekannt.

Wie oben erwähnt, wurden Personen mit Risikofaktoren in die Studie aufgenommen. In allen untersuchten Altersgruppen wurde bei Teilnehmern mit Risikofaktoren im Allgemeinen eine numerisch geringere Immunreaktion beobachtet als bei Teilnehmern ohne Risikofaktoren. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Siehe Tabelle 4

Immunogenität von Apexxnar bei Erwachsenen, die zuvor mit einem Pneumokokkenimpfstoff geimpft wurden

In einer randomisierten, offenen klinischen Phase-3-Studie (Studie 1006) wurde die Immunantwort auf Apexxnar bei Teilnehmern ab 65 Jahren beschrieben, die zuvor mit PPSV23, Prevenar 13 oder Prevenar 13 gefolgt von PPSV23 geimpft wurden. An Prüfstellen in den Vereinigten Staaten wurden Studienteilnehmer, die zuvor mit Prevenar 13 (nur Prevenar 13 oder gefolgt von PPSV23) geimpft worden waren, aufgenommen, während in Prüfstellen in Schweden Teil-

Tabelle 4. Vergleich der OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung mit Apexxnar bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren oder 50 bis 59 Jahren mit Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren (Studie 1007)^{a,b,c,d}

Serotyp	18–49 Jahre (n = 251–317)	60–64 Jahre (n = 765–941)	18–49 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre	50–59 Jahre (n = 266–320)	60–64 Jahre (n = 765–941)	50–59 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre
	GMT ^e	GMT ^e	GMT-Verhältnis ^e (95 %-KI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT-Verhältnis ^e (95 %-KI) ^e
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	1.967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3.931	1.023	3,84 (3,06; 4,83)	1.204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4.260	1.250	3,41 (2,73; 4,26)	1.503	1.199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1.873	1.187	1,58 (1,30; 1,91)	1.047	1.173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6.041	1.727	3,50 (2,83; 4,33)	1.726	1.688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1.848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4.460	1.395	3,20 (2,53; 4,04)	1.805	1.355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1.415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1.559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

	18–49 Jahre (n = 251–317)	60–64 Jahre (n = 765–941)	18–49 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre	50–59 Jahre (n = 266–320)	60–64 Jahre (n = 765–941)	50–59 Jahre im Vergleich zu 60–64 Jahre
	GMT ^e	GMT ^e	GMT-Verhältnis ^e (95 %-KI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT-Verhältnis ^e (95 %-KI) ^e
Zusätzliche Serotypen						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4.157	2.570	1,62 (1,31; 2,00)	2.520	2.437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7.169	5.420	1,32 (1,04; 1,68)	6.417	5.249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5.875	3.075	1,91 (1,51; 2,41)	3.445	3.105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4.601	3.019	1,52 (1,13; 2,05)	3.356	2.874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7.568	4.482	1,69 (1,30; 2,20)	3.808	4.228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7.977	5.693	1,40 (1,10; 1,79)	5.571	5.445	1,02 (0,81; 1,30)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, GMT = geometrischer Mittelwert der Titer (geometric mean titre), LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation), n = Anzahl der Teilnehmer, OPA = Opsonophagozytose-Assay (opsonophagocytic activity), PPSV23 = Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff, 23-valent (pneumococcal polysaccharide vaccine, 23-valent)

- a. Studie 1007 wurde in den Vereinigten Staaten und in Schweden durchgeführt.
- b. Die Nicht-Unterlegenheit für einen Serotypen wurde bestätigt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMT-Verhältnis (Verhältnis der jüngeren Altersgruppe / Gruppe im Alter von 60 bis 64 Jahren) über 0,5 lag (2-fach-Kriterium für die Nicht-Unterlegenheit).
- c. Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
- d. Auswertbare Population für die Immunogenität
- e. GMTs, GMT-Verhältnisse und die jeweiligen zweiseitigen KI basierten auf einer Analyse der log-transformierten OPA-Titer unter Verwendung eines Regressionsmodells mit Altersgruppe, Geschlecht, Raucherstatus und log-transformierten OPA-Titern bei Studienbeginn. Die Vergleiche zwischen Teilnehmern im Alter von 18 bis 49 Jahren und Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren sowie zwischen Teilnehmern im Alter von 50 bis 59 Jahren und Teilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren basierten auf separaten Regressionsmodellen.

nehmer aufgenommen wurden, die zuvor nur mit PPSV23 geimpft worden waren (35,5 % in dieser Kategorie).

Bei Teilnehmern ab einem Alter von 65 Jahren mit vorhergehender Impfung mit einem Pneumokokken-Impfstoff löste Apexnar Immunantworten auf alle 20 Impfstoff-Serotypen aus (Tabelle 5). Bei Teilnehmern, die zuvor mit PPSV23 geimpft worden waren, fielen die Immunantworten in beiden Gruppen niedriger aus.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Immunantworten bei besonderen Personengruppen

Personen mit den nachfolgend beschriebenen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Pneumokokken-Erkrankungen.

Es wurden keine Studien zu Apexnar bei Teilnehmern mit HIV und Knochenmarktransplantation durchgeführt.

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien mit Prevenar 13 (einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, der aus 13 Polysaccharidkonjugaten besteht, die auch in Apexnar enthalten sind) bei Erwachsenen mit HIV-Infektion und bei Erwachsenen nach einer Knochenmarktransplantation vor.

Bei gesunden Teilnehmern oder Teilnehmern mit stabilen Erkrankungen ohne Schwächung des Immunsystems in allen untersuchten Altersgruppen war die Immunantwort auf Apexnar im Vergleich zu Prevenar 13 ge-

ringer, obwohl die vordefinierten Grenzwerte für die Nichtunterlegenheit eingehalten wurden. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

HIV-Infektion

Nicht zuvor mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpfte Erwachsene

In Studie 6115A1-3002 (B1851021) wurden 152 HIV-infizierte Teilnehmer ab einem Alter von 18 Jahren (CD4 ≥ 200 Zellen/µl, Viruslast < 50.000 Kopien/ml ohne aktive, mit AIDS [active acquired immunodeficiency syndrome, erworbenes Immunschwächesyndrom] in Zusammenhang stehende Erkrankung), die zuvor nicht mit einem Pneumokokken-Impfstoff geimpft worden waren, aufgenommen und erhielten 3 Dosen Prevenar 13. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde anschließend eine Einzeldosis PPSV23 verabreicht. Der Abstand zwischen den Impfungen betrug 1 Monat. Die Immunantworten wurden bei 131 bis 137 auswertbaren Teilnehmern etwa 1 Monat nach jeder Impfstoffdosis ermittelt. Die nach der 1. Impfung durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel, die mittels IgG-GMCs (geometrische mittlere Konzentrationen von Immunglobulin G, immunoglobulin G geometric mean concentrations) und mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis.

Zuvor mit PPSV23 geimpfte Erwachsene

In Studie 6115A1-3017 (B1851028) wurden die Immunantworten bei 329 HIV-infizierten Teilnehmern ab einem Alter von 18 Jahren (CD4+ T-Zell-Zahl ≥ 200 Zellen/µl, Viruslast < 50.000 Kopien/ml), die mindestens 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie mit PPSV23 geimpft worden waren, bewertet. Die Teilnehmer erhielten 3 Dosen Prevenar 13: bei der Aufnahme in die Studie sowie 6 Monate und 12 Monate nach der 1. Dosis Prevenar 13. Die nach der 1. Impfung durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel, welche mittels IgG-GMCs und mittels OPA-GMTs gemessen wurden, waren im Vergleich zu den Spiegeln vor der Impfung statistisch signifikant höher. Nach der 2. und 3. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten vergleichbar oder höher als die nach der 1. Dosis. Teilnehmer, die zuvor 2 oder mehr Dosen PPSV23 erhalten hatten, zeigten im Vergleich zu Teilnehmern, die zuvor eine einzelne Dosis erhalten hatten, eine ähnliche Immunantwort.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)

In Studie 6115A1-3003 (B1851022) wurden 190 Teilnehmer ab einem Alter von 18 Jahren mit allogener HSZT aufgenommen und erhielten 3 Dosen Prevenar 13 mit einem Mindestabstand zwischen den Dosen von 1 Monat. Die 1. Dosis wurde 3 bis 6 Monate nach der HSZT verabreicht. Eine 4. (Booster-)Dosis Prevenar 13 wurde 6 Monate nach der 3. Dosis verabreicht. Im Einklang mit den allgemeinen Empfehlungen wurde eine Ein-



Apexxnar® Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Tabelle 5. OPA-GMTs für Pneumokokken vor und 1 Monat nach der Impfung mit Apexxnar bei Teilnehmern ab einem Alter von 65 Jahren mit vorhergehender Impfung mit einem Pneumokokken-Impfstoff (Studie 1006)^{a,b,c,d}

	Vorhergehende Impfung nur mit PPSV23		Vorhergehende Impfung nur mit Prevenar 13		Vorhergehende Impfung mit Prevenar 13 und PPSV23	
	Vor der Impfung (n = 208–247)	Nach der Impfung (n = 216–246)	Vor der Impfung (n = 210–243)	Nach der Impfung (n = 201–243)	Vor der Impfung (n = 106–121)	Nach der Impfung (n = 102–121)
	GMT (95 %-KI) ^e	GMT (95 %-KI) ^e	GMT (95 %-KI) ^e	GMT (95 %-KI) ^e	GMT (95 %-KI) ^e	GMT (95 %-KI) ^e
Serotyp						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1.081 (880; 1.327)	161 (116; 224)	1.085 (797; 1.478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1.159 (951; 1.414)	259 (191; 352)	1.033 (755; 1.415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1.085 (893; 1.318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1.033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)
19A	82 (66; 100)	239 (197; 288)	124 (100; 153)	365 (303; 440)	182 (141; 235)	341 (264; 439)
19F	61 (52; 71)	159 (131; 192)	89 (74; 107)	242 (199; 294)	120 (94; 154)	218 (168; 282)
23F	23 (18; 28)	152 (115; 199)	48 (37; 62)	450 (358; 566)	66 (46; 94)	293 (204; 420)
Zusätzliche Serotypen						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1.012 (807; 1.270)	141 (113; 177)	2.005 (1.586; 2.536)	400 (281; 568)	1.580 (1.176; 2.124)
11A	510 (396; 656)	1.473 (1.192; 1.820)	269 (211; 343)	1.908 (1.541; 2.362)	550 (386; 785)	1.567 (1.141; 2.151)
12F	147 (112; 193)	1.054 (822; 1.353)	53 (43; 65)	1.763 (1.372; 2.267)	368 (236; 573)	1.401 (1.002; 1.960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1.480 (1.093; 2.003)	190 (124; 291)	1.067 (721; 1.578)
22F	167 (122; 230)	1.773 (1.355; 2.320)	60 (45; 82)	4.157 (3.244; 5.326)	286 (180; 456)	2.718 (1.978; 3.733)
33F	1.129 (936; 1.362)	2.026 (1.684; 2.437)	606 (507; 723)	3.175 (2.579; 3.908)	1.353 (1.037; 1.765)	2.183 (1.639; 2.908)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, GMT = geometrischer Mittelwert der Titer (geometric mean titre), LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation), n = Anzahl der Teilnehmer, OPA = Opsonophagozytose-Assay (opsonophagocytic activity), PPSV23 = Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff, 23-valent (pneumococcal polysaccharide vaccine, 23-valent)

- a. Studie 1006 wurde in den Vereinigten Staaten und in Schweden durchgeführt.
- b. Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
- c. Auswertbare Population für die Immunogenität
- d. Unverblindete Impfung mit Apexxnar
- e. Zweiseitiges KI basierend auf der Student-t-Verteilung

zeldosis PPSV23 1 Monat nach der 4. Dosis Prevenar 13 verabreicht. Die Immunantworten wurden bei 130 bis 159 ausgewerteten Teilnehmern etwa 1 Monat nach der Impfung mittels IgG-GMCs ermittelt. Die durch Prevenar 13 induzierten Antikörperspiegel waren nach jeder Dosis Prevenar 13

erhöht. Nach der 4. Dosis Prevenar 13 waren die Immunantworten für alle Serotypen signifikant höher als diejenigen nach der 3. Dosis.

Die Studie hat gezeigt, dass 4 Dosen Prevenar 13 bei gesunden Teilnehmern

derselben Altersgruppe ähnliche IgG-Konzentrationen im Serum hervorriefen wie eine Einzeldosis.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Apexxnar eine Zurückstellung von der Ver-

pflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Vorbeugung von durch *Streptococcus pneumoniae* verursachten Erkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Bernsteinsäure
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke
- Adjuvanzien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Fertigspritzen waagrecht im Kühlschrank lagern, um die Resuspensionszeit zu minimieren.

Nicht einfrieren. Impfstoff, der gefroren war, ist zu verwerfen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Impfstoff nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sofort verwendet werden.

Stabilitätsdaten zeigen, dass der Impfstoff bei einer Lagerung bei Temperaturen zwischen 8 °C und 25 °C 96 Stunden und bei einer Lagerung bei Temperaturen zwischen 0 °C und 2 °C 72 Stunden haltbar ist. Am Ende dieser Zeiträume sollte Apexxnar verwendet oder entsorgt werden. Diese Angaben dienen der Orientierung des medizinischen Fachpersonals lediglich im Fall eines vorübergehenden Überschreitens der Lagerungstemperatur.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Schutzkappe (synthetischer Isopren/Brombutyl-Mischkautschuk) und einem Kolbenstopfen (Chlorbutyl-Kautschuk)

Packungsgrößen: 1, 10 und Mehrfachpackung mit 50 (5 × 10) Fertigspritzen mit oder ohne Injektionsnadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

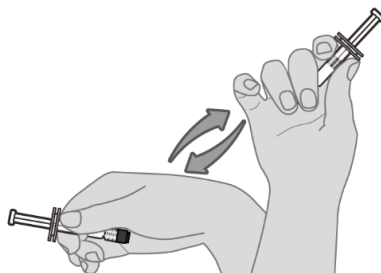
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Während der Lagerung können in der Fertigspritze mit der Suspension ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden. Fertigspritzen waagrecht im Kühlschrank lagern, um die Resuspensionszeit zu minimieren.

Vorbereitung der Injektion

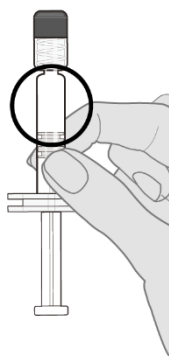
Schritt 1. Resuspension des Impfstoffs

Fertigspritze horizontal zwischen Daumen und Zeigefinger halten und kräftig schütteln, bis der Inhalt der Spritze eine homogene weiße Suspension ist. Den Impfstoff nicht verwenden, wenn er sich nicht resuspendieren lässt.



Schritt 2. Sichtprüfung

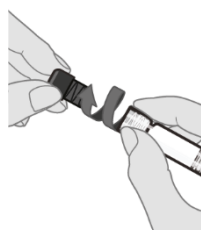
Den Impfstoff vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf große Partikel und Verfärbungen unterziehen. Nicht verwenden, wenn große Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden. Wenn der Impfstoff keine homogene weiße Suspension ist, Schritte 1 und 2 wiederholen.



Schritt 3. Schutzkappe entfernen

Schutzkappe des Luer-Lock-Adapters durch langsames Drehen der Kappe gegen den Uhrzeigersinn entfernen. Luer-Lock-Adapter dabei festhalten.

Hinweis: Achten Sie darauf, dass der herausstehende Kolben beim Entfernen der Schutzkappe nicht heruntergedrückt wird.



Schritt 4. Sterile Nadel aufsetzen

Setzen Sie eine für die intramuskuläre Injektion geeignete Nadel auf die Fertigspritze auf,

indem Sie den Luer-Lock-Adapter festhalten und die Nadel im Uhrzeigersinn drehen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

- EU/1/21/1612/001
- EU/1/21/1612/002
- EU/1/21/1612/003
- EU/1/21/1612/004
- EU/1/21/1612/005
- EU/1/21/1612/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

- 1 Fertigspritze mit Injektionsnadel **[N 1]**
- 10 Fertigspritzen **[N 2]**

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Fertigspritze mit Injektionsnadel

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0



Apexxnar® Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Februar 2022 spcde-2v1pv20-sui-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt