

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 3 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 4 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 5 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6B <sup>1,2</sup>	4,4 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 7F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 8 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 9V <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 10A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 11A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 12F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 14 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 15B <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 18C <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 22F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 23F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 33F <sup>1,2</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>konjugiert an das CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein (ca. 51 µg pro Dosis)

<sup>2</sup>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 Mitteltiter 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 ( $\geq 1$  bis  $\leq 5$  Jahre vor der Aufnahme in die Studie), 246 hatten zuvor nur Prevenar 13 erhalten ( $\geq 6$  Monate vor der Aufnahme in die Studie), und 125 hatten zuvor Prevenar 13, gefolgt von PPSV23 erhalten (die PPSV23-Dosis  $\geq 1$  Jahr vor der Aufnahme in die Studie).

Die Teilnehmer an der Phase-3-Studie B7471007 (pivotal 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  $\geq 80$  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 gemeldeten 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  $\geq 60$  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).

**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 <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Diarrhoe <sup>a</sup> Übelkeit Erbrechen <sup>a</sup>	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag <sup>a</sup> Angioödem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelenkschmerz Muskelschmerz			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen/ Druckempfindlichkeit an der Impfstelle Ermüdung	Induration/ Schwellung an der Impfstelle <sup>a</sup> Erythem an der Impfstelle <sup>a</sup> Fieber	Pruritus an der Impfstelle Lymphadenopathie Urtikaria an der Impfstelle Schüttelfrost <sup>a</sup>	Eingeschränkte Beweglichkeit des Arms <sup>a</sup>

a. In klinischen Studien zu Prevenar 13 mit der Häufigkeit „sehr häufig“ ( $\geq 1/10$ ) 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.

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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
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.

### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **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 CRM<sub>197</sub>-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.

### 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  $\geq 60$  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 Mittel titer 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  $\geq 4$ -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.

**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)<sup>a,b,c,d</sup>**

Serotyp	Apexxnar (n = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (n = 1.390–1.419)	PPSV23 (n = 1.201–1.319)	Impfstoffvergleich	
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT-Verhältnis <sup>e</sup>	95 %-KI <sup>e</sup>
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
<b>Zusätzliche Serotypen</b>					
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)

- Studie 1007 wurde in den Vereinigten Staaten und in Schweden durchgeführt.
- 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).
- Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf  $0,5 \times$  LLOQ gesetzt.
- Auswertbare Population für die Immunogenität
- 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-Mittelwerte 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.

**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)<sup>a,b,c,d</sup>**

	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 <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT- Verhältnis <sup>e</sup> (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT- Verhältnis <sup>e</sup> (95 %-KI) <sup>e</sup>
<b>Serotyp</b>						
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)

**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)<sup>a,b,c,d</sup>**

	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 <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT- Verhältnis <sup>e</sup> (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT- Verhältnis <sup>e</sup> (95 %-KI) <sup>e</sup>
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)
<b>Zusätzliche Serotypen</b>						
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)

**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)<sup>a,b,c,d</sup>**

	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 <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT- Verhältnis <sup>e</sup> (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT- Verhältnis <sup>e</sup> (95 %-KI) <sup>e</sup>

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)

- Studie 1007 wurde in den Vereinigten Staaten und in Schweden durchgeführt.
- 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).
- Untersuchungsergebnisse unterhalb der LLOQ wurden für die Analyse auf  $0,5 \times \text{LLOQ}$  gesetzt.
- Auswertbare Population für die Immunogenität
- 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.

*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 Prüfbüros in den Vereinigten Staaten wurden Studienteilnehmer, die zuvor mit Prevenar 13 (nur Prevenar 13 oder gefolgt von PPSV23) geimpft worden waren, aufgenommen, während in Prüfbüros in Schweden Teilnehmer 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 Apexxnar 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.

**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)<sup>a,b,c,d</sup>**

	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) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>
<b>Serotyp</b>						
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)

**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)<sup>a,b,c,d</sup>**

	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) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>	GMT (95 %-KI) <sup>e</sup>
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)	1085 (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)
<b>Zusätzliche Serotypen</b>						
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)

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

## Immunantworten bei besonderen Personengruppen

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

Es wurden keine Studien zu Apexxnar 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 Apexxnar 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 Apexxnar im Vergleich zu Prevenar 13 geringer, 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 ( $CD4 \geq 200$  Zellen/ $\mu$ l, 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  $\geq 200$  Zellen/ $\mu$ l, 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 Einzeldosis PPSV23 1 Monat nach der 4. Dosis Prevenar 13 verabreicht. Die Immunantworten wurden bei 130 bis 159 auswertbaren 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 Verpflichtung 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

Adjuvantien 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.

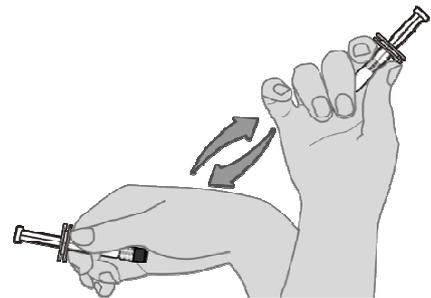
## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

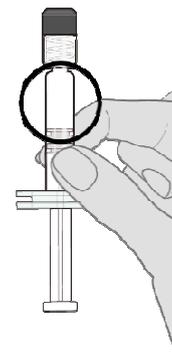
#### Schritt 1. Resuspension des Impfstoffs

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.



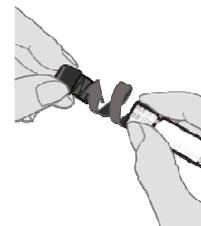
#### Schritt 2. Sichtprüfung

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: {TT. Monat JJJJ}

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irland

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC  
4300 Oak Park  
Sanford, NC 27330  
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSURs])**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

### • Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### • Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
1. Um die Langzeit-Effektivität von Apexxnar zur aktiven Immunisierung zur Prävention von durch <i>Streptococcus pneumoniae</i> verursachter Pneumonie weiter zu untersuchen, sollte der MAH die US-Studie B7471015, eine Phase-4-Studie unter Verwendung eines Test-negativen Designs zur Untersuchung der Effektivität von Apexxnar bei Impfstoff-spezifischer radiologisch bestätigter ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen im Alter von $\geq 65$ Jahren, durchführen und deren Ergebnisse einreichen.	CSR fällig am 31.12.2027
2. Um die Langzeit-Effektivität von Apexxnar zur aktiven Immunisierung zur Prävention von durch <i>Streptococcus pneumoniae</i> verursachter Pneumonie weiter zu untersuchen, sollte der MAH eine Phase-4-Studie zur Beobachtung der Effektivität von Apexxnar bei Impfstoff-spezifischer ambulant erworbener Pneumonie unter realen Bedingungen in Europa gemäß einem vereinbarten Prüfplan durchführen und deren Ergebnisse einreichen.	CSR fällig am 31.12.2030
3. Um die Langzeit-Effektivität von Apexxnar zur aktiven Immunisierung zur Prävention von durch <i>Streptococcus pneumoniae</i> verursachter invasiver Erkrankung weiter zu untersuchen, sollte der MAH eine Phase-4-Studie zur Beobachtung der Effektivität von Apexxnar bei Impfstoff-spezifischer invasiver Pneumokokkenerkrankung unter realen Bedingungen in Europa gemäß einem vereinbarten Prüfplan durchführen und deren Ergebnisse einreichen.	CSR fällig am 31.12.2030
CSR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)	

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

Packung mit 1 oder 10 Fertigspritze(n), mit oder ohne Injektionsnadel – MIT BLUE BOX

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apexxnar Injektionssuspension  
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (20-valent, adsorbiert)

## 2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält 2,2 µg Polysaccharide der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F sowie 4,4 µg des Serotyps 6B, konjugiert an das CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat.  
1 Dosis (0,5 ml) enthält 0,125 mg Aluminium.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension  
1 Einzeldosis-Fertigspritze (0,5 ml) mit separater Injektionsnadel  
1 Einzeldosis-Fertigspritze (0,5 ml) ohne Injektionsnadel  
10 Einzeldosis-Fertigspritzen (0,5 ml) mit separaten Injektionsnadeln  
10 Einzeldosis-Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Injektionsnadeln

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intramuskulären Anwendung.  
Vor Gebrauch gut schütteln.  
Packungsbeilage beachten.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.  
Horizontale Lagerung empfohlen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1612/002 – 1er-Packung mit separater Injektionsnadel  
EU/1/21/1612/001 – 1er-Packung ohne Injektionsnadel  
EU/1/21/1612/004 – 10er-Packung mit separaten Injektionsnadeln  
EU/1/21/1612/003 – 10er-Packung ohne Injektionsnadeln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

Fertigspritzen, mit oder ohne Injektionsnadel, 10er-Packung für 50er (5 x 10)-Mehrfachpackung  
– OHNE BLUE BOX

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apexxnar Injektionssuspension  
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (20-valent, adsorbiert)

## 2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält 2,2 µg Polysaccharide der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F sowie 4,4 µg des Serotyps 6B, konjugiert an das CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat. 1 Dosis (0,5 ml) enthält 0,125 mg Aluminium.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension  
10 Einzeldosis-Fertigspritzen (0,5 ml) mit separaten Injektionsnadeln. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
10 Einzeldosis-Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Injektionsnadeln. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intramuskulären Anwendung.  
Vor Gebrauch gut schütteln.  
Packungsbeilage beachten.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.  
Horizontale Lagerung empfohlen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1612/006 – 50er-Packung (5 x 10) mit separaten Injektionsnadeln  
EU/1/21/1612/005 – 50er-Packung (5 x 10) ohne Injektionsnadeln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Fertigspritzen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Apexxnar Injektionssuspension  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Vor Gebrauch gut schütteln.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis (0,5 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Apexxnar Injektionssuspension

Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (20-valent, adsorbiert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Apexxnar und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Apexxnar beachten?
3. Wie ist Apexxnar anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Apexxnar aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Apexxnar und wofür wird es angewendet?

Apexxnar ist ein Pneumokokkenimpfstoff zur Anwendung bei:

- **Personen im Alter von 18 Jahren und darüber** und bietet einen Schutz vor Pneumonie (Lungenentzündung), Sepsis (Blutvergiftung) oder Bakteriämie (Vorhandensein von Bakterien im Blut) und Meningitis (Hirnhautentzündung), die durch 20 Typen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Apexxnar bietet Schutz vor 20 Typen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae*.

Der Impfstoff wirkt dadurch, dass er den Körper bei der Bildung eigener Antikörper unterstützt, die Sie gegen diese Krankheiten schützen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Apexxnar beachten?

**Apexxnar darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) sind gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder einen anderen Impfstoff, der ein Diphtherie-Toxoid enthält.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie:

- nach einer Impfung mit Apexxnar irgendwelche Beschwerden hatten oder noch haben, z. B. eine allergische Reaktion oder Atembeschwerden,
- eine schwere Erkrankung oder hohes Fieber haben; leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege (z. B. eine Erkältung) sind jedoch kein Grund, die Impfung zu verschieben,
- Blutgerinnungsstörungen haben oder leicht blaue Flecken bekommen,
- ein geschwächtes Immunsystem haben (z. B. durch eine HIV-Infektion); die Schutzwirkung von Apexxnar kann dann möglicherweise eingeschränkt sein.

Wie mit allen Impfstoffen, so kann auch mit Apexxnar nicht bei allen Geimpften ein Impfschutz erzielt werden.

## **Anwendung von Apexxnar zusammen mit anderen Arzneimitteln/ Impfstoffen**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen oder wenn Sie vor Kurzem eine andere Impfung erhalten haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Impfstoffs Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und 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 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ erwähnten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

## **Apexxnar enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist Apexxnar anzuwenden?**

Die empfohlene Impfstoffdosis (0,5 ml) wird Ihnen vom Arzt oder medizinischen Fachpersonal in den Arm injiziert.

Sie erhalten 1 Injektion.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie zuvor eine Pneumokokkenimpfung erhalten haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Apexxnar haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Apexxnar Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken (siehe auch Abschnitt 2):

Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen (Ödem), Atembeschwerden (Dyspnoe), keuchende Atmung (Bronchospasmus) – diese sind möglicherweise Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion, wie Anaphylaxie, einschließlich Schock.

##### **Weitere Nebenwirkungen**

**Sehr häufig:** können bei mehr als 1 von 10 Impfungen auftreten

- Kopfschmerzen.
- Gelenk- und Muskelschmerzen.
- Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Müdigkeit.

**Häufig:** können bei bis zu 1 von 10 Impfungen auftreten

- Schwellung an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle und Fieber.

**Gelegentlich:** können bei bis zu 1 von 100 Impfungen auftreten

- Durchfall, Übelkeit und Erbrechen.
- Ausschlag und Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen können (Angioödem).
- Juckreiz an der Injektionsstelle, Lymphknotenschwellung am Hals, in der Achselhöhle oder in der Leiste (Lymphadenopathie), Nesselsucht an der Injektionsstelle und Kälteschauer.

##### **Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Prevenar 13 beobachtet und könnten auch bei Apexxnar auftreten:**

- Ausschlag mit juckenden roten Flecken (Erythema multiforme).
- Reizung an der Injektionsstelle.
- Verminderter Appetit.
- Eingeschränkte Beweglichkeit des Arms.

##### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist Apexxnar aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Apexxnar sollte nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank so bald wie möglich verwendet werden.

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

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.

Die Fertigspritzen waagrecht im Kühlschrank lagern, um die Resuspensionszeit zu minimieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Apexxnar enthält**

Die Wirkstoffe sind Polysaccharid-CRM<sub>197</sub>-Konjugate, bestehend aus:

- 2,2 Mikrogramm Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F und 33F
- 4,4 Mikrogramm Polysaccharid des Serotyps 6B

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 51 Mikrogramm CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,125 mg Aluminium).

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Apexxnar aussieht und Inhalt der Packung**

Der Impfstoff ist eine weiße Injektionssuspension und als Einzeldosis-Fertigspritze (0,5 ml) erhältlich. Er ist erhältlich in Packungsgrößen zu 1 und 10 Fertigspritzen mit oder ohne Injektionsnadeln sowie als eine Mehrfachpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 10 Fertigspritzen, mit oder ohne Injektionsnadeln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel.: +370 5 251 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel.: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>.**

**Weitere Informationsquellen**

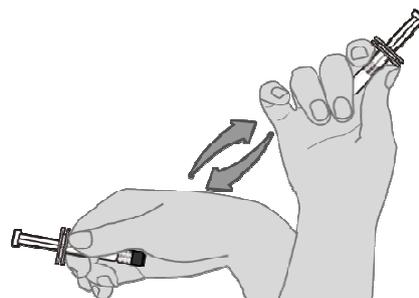
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

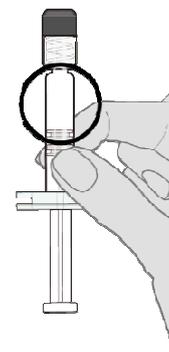
Während der Lagerung können ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden. Dies ist kein Anzeichen für eine Minderung der Qualität. Fertigspritzen waagrecht im Kühlschrank lagern, um die Resuspensionszeit zu minimieren.

**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.

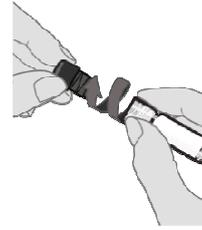
**Schritt 2. Sichtprüfung**

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.

Verabreichen Sie die vollständige Dosis.

Apexxnar ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung bestimmt.

Apexxnar darf nicht mit einem anderen Impfstoff in derselben Spritze gemischt werden.

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