

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trumenba Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Meningokokken-Gruppe B-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Neisseria meningitidis Serogruppe B fHbp Unterfamilie A^{1,2,3} 60 Mikrogramm

Neisseria meningitidis Serogruppe B fHbp Unterfamilie B^{1,2,3} 60 Mikrogramm

¹ rekombinantes lipidiertes fHbp (Faktor H-bindendes Protein)

² hergestellt in *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie

³ adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,25 mg Aluminium pro Dosis)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Weißer, flüssiger Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trumenba wird angewendet zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 10 Jahren zur Prävention von invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B.

Siehe Abschnitt 5.1 bezüglich Informationen zur Immunantwort gegenüber speziellen Stämmen der Serogruppe B.

Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

2 Dosen: (je 0,5 ml), die im Abstand von 6 Monaten verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

3 Dosen: 2 Dosen (je 0,5 ml), die im Abstand von mindestens 1 Monat verabreicht werden, gefolgt von einer 3. Dosis mindestens 4 Monate nach der 2. Dosis (siehe Abschnitt 5.1).

Auffrischungsimpfung

Nach beiden Dosierungsschemata sollte für Personen mit fortbestehendem Risiko einer invasiven Meningokokken-Erkrankung eine Auffrischungsimpfung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Andere pädiatrische Gruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trumenba bei Kindern unter 10 Jahren wurden nicht nachgewiesen. Aktuell verfügbare Daten zu Kindern im Alter von 1 bis 9 Jahren werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden, da die Daten begrenzt sind.

Art der Anwendung

Nur zur intramuskulären Injektion. Die bevorzugte Injektionsstelle ist der Deltamuskel des Oberarms.

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

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit von Trumenba mit anderen Impfstoffen gegen Meningokokken der Gruppe B vor, um die Impfserie abzuschließen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs sollten jederzeit geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Wie bei anderen injizierbaren Impfstoffen kann bei der Verabreichung von Trumenba eine Synkope (Ohnmacht) auftreten. Um Verletzungen infolge einer Ohnmacht zu vermeiden, sollten entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Bei Personen, die unter einer akuten, schweren fiebrigen Erkrankung leiden, sollte die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Bei leichten Infekten, beispielsweise bei einer Erkältung, braucht die Impfung jedoch nicht verschoben zu werden.

Nicht intravenös, intradermal oder subkutan injizieren.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, darf Trumenba nur dann verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko einer Injektion deutlich überwiegt.

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C5- oder C3-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit Trumenba entwickeln.

Wie bei allen Impfstoffen sind auch nach einer Impfung mit Trumenba möglicherweise nicht alle Geimpften geschützt.

Grenzen klinischer Studien

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trumenba bei immungeschwächten Personen vor. Bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer immunsuppressiven Therapie, kann die Immunantwort auf Trumenba vermindert sein.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Trumenba bei Personen im Alter von 40 bis 65 Jahren und keine Daten zur Anwendung von Trumenba bei Personen über 65 Jahren vor.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Trumenba kann gleichzeitig mit jedem der folgenden Impfstoffe verabreicht werden: Impfstoff mit Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid (reduzierter Antigengehalt), Pertussis (azellulär) und inaktiviertem Poliovirus (Tdap-IPV); quadrivalenter Impfstoff gegen humane Papillomaviren (HPV4); Meningokokken-Serogruppen A, C, W, Y-Konjugatimpfstoff (MenACWY); Impfstoff mit Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid (reduzierter Antigengehalt) und Pertussis (azellulär, adsorbiert) (Tdap).

Bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Impfstoffen muss Trumenba an einer separaten Injektionsstelle verabreicht werden.

Trumenba darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Trumenba bei Schwangeren vor. Das potenzielle Risiko für Schwangere ist unbekannt. Die Impfung sollte jedoch nicht vorenthalten werden, wenn ein deutliches Risiko einer Meningokokkeninfektion besteht.

Bei weiblichen Kaninchen durchgeführte Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität oder eine Schädigung des Fötus aufgrund von Trumenba.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trumenba in die Muttermilch übergeht. Trumenba darf nur während der Stillzeit angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Trumenba wurde nicht hinsichtlich der Beeinträchtigung der männlichen Fertilität untersucht.

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

Trumenba hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf einer Analyse von etwa 17 000 Studienteilnehmern (im Alter von 1 Jahr und älter), die in abgeschlossenen klinischen Studien mit mindestens einer Dosis Trumenba geimpft wurden.

Bei mehr als 16 000 untersuchten Studienteilnehmern im Alter von ≥ 10 Jahren waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Schüttelfrost sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle.

Die nach der Auffrischungsimpfung bei 301 Patienten im Alter von 15 bis 23 Jahren aufgetretenen Nebenwirkungen waren ähnlich den Nebenwirkungen, die während der Grundimmunisierung mit Trumenba ungefähr 4 Jahre zuvor auftraten.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien von Teilnehmern im Alter von 10 Jahren und älter berichteten Nebenwirkungen werden nach abnehmender Häufigkeit und abnehmendem Schweregrad aufgeführt:

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)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Allergische Reaktionen*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö; Übelkeit

Häufig: Erbrechen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskelschmerzen (Myalgie); Gelenkschmerzen (Arthralgie)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schüttelfrost; Müdigkeit; Rötung (Erythem), Schwellung (Induration) und Schmerzen an der Injektionsstelle

Häufig: Fieber ≥ 38 °C (Pyrexie)

* Nach der Markteinführung berichtet. Da diese Nebenwirkung aus der Spontanberichterstattung stammt, konnte die Häufigkeit nicht bestimmt werden, weshalb sie als nicht bekannt betrachtet wird.

In einer Studie mit 220 Kleinkindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren traten die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „sehr häufig“ ($\geq 1/10$) auf: Benommenheit, Reizbarkeit (Unruhe), Appetitlosigkeit oder verminderter Appetit, Fieber sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle.

In einer Studie mit 294 Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren traten die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „sehr häufig“ ($\geq 1/10$) auf: Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Fieber, Müdigkeit sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle.

In klinischen Studien trat Fieber ($\geq 38\text{ °C}$) desto häufiger auf, je jünger die Teilnehmer waren. Von den Teilnehmern im Alter von 1 bis < 2 Jahren hatten 37,3 % Fieber, von den Teilnehmern im Alter von 2 bis 9 Jahren hatten 24,5 % Fieber, von den Teilnehmern im Alter von 10 bis 18 Jahren hatten 9,8 % Fieber und von den Teilnehmern im Alter von 18 bis 25 Jahren hatten 4,4 % Fieber. Die Fieberreaktion nach der Impfung folgte einem vorhersehbaren Verlaufsmuster: Das Fieber trat innerhalb von 2 bis 4 Tagen auf, hielt 1 Tag lang an und war leicht bis mittelschwer. Rate und Schweregrad des Fiebers nahmen tendenziell mit den nachfolgenden Trumenba-Impfungen ab.

Die nach der Auffrischungsimpfung bei 147 Studienteilnehmern im Alter von 3 bis 5 Jahren aufgetretenen Nebenwirkungen waren ähnlich den Nebenwirkungen, die während der Grundimmunisierung mit Trumenba ungefähr 2 Jahre zuvor 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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Im Fall einer Überdosierung wird die Überwachung der Vitalfunktionen und, falls erforderlich, eine symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe; ATC-Code: J07AH09

Wirkmechanismus

Trumenba ist ein Impfstoff, der aus zwei rekombinanten, lipidierten Varianten des Faktor-H-bindenden Proteins (fHbp) besteht. fHbp befindet sich an der Oberfläche von Meningokokken-Bakterien und hilft den Bakterien, die Immunabwehr des Wirts zu umgehen. fHbp-Varianten lassen sich in zwei immunologisch unterschiedliche Unterfamilien, A und B, unterteilen, und über 96 % der Meningokokken-Isolate der Serogruppe B in Europa exprimieren fHbp-Varianten dieser beiden Unterfamilien auf der Bakterienoberfläche.

Die Immunisierung mit Trumenba, das von beiden Unterfamilien A und B jeweils eine fHbp-Variante enthält, soll die Produktion bakterizider Antikörper stimulieren, die das von Meningokokken exprimierte fHbp erkennen. Der Meningococcal Antigen Surface Expression (Oberflächenexpression

von Meningokokken-Antigenen; MEASURE)-Assay wurde entwickelt, um den Grad der fHbp-Oberflächenexpression mit der Abtötung von Meningokokken-Stämmen der Gruppe B in Serum-Bakterizidie-Tests mit humanem Komplement (human serum bactericidal assays, hSBAs) in Beziehung zu setzen. Eine Untersuchung von mehr als 2 150 verschiedenen Isolaten invasiver Meningokokken der Serogruppe B, die im Zeitraum 2000 bis 2014 in 7 europäischen Ländern, den USA und Kanada gesammelt wurden, zeigte, dass über 91 % aller Isolate von Meningokokken der Serogruppe B ausreichende Mengen fHbp exprimierten, um von der bakteriziden Abtötung durch impfstoffinduzierte Antikörper erfasst werden zu können.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Trumenba wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht. Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde durch den Nachweis der Induktion von bakteriziden Serum-Antikörperantworten auf vier Meningokokken-Teststämme der Serogruppe B abgeleitet (siehe Abschnitt „Immunogenität“). Die vier Teststämme exprimieren fHbp-Varianten, welche die zwei Unterfamilien (A und B) vertreten, und sind zusammengenommen repräsentativ für Meningokokken-Stämme der Serogruppe B, die eine invasive Erkrankung verursachen.

Immunogenität

Der Schutz gegen eine invasive Meningokokken-Erkrankung wird durch bakterizide Antikörper im Serum vermittelt, die gegen Antigene auf der Bakterienoberfläche gerichtet sind. Bakterizide Antikörper bewirken zusammen mit humanem Komplement die Abtötung von Meningokokken. Dieser Prozess wird *in vitro* mit hSBA für Meningokokken der Serogruppe B gemessen. Es wird angenommen, dass bei einem hSBA-Titer von $\geq 1:4$ ein Schutz gegen eine Meningokokken-Erkrankung besteht. Im Rahmen der Immunogenitätsanalyse für Trumenba wurde je nach hSBA-Stamm ein eher konservativer hSBA-Titer-Grenzwert von $\geq 1:8$ oder $1:16$ angewendet.

Die Impfstoffabdeckung wurde unter Verwendung von vier primären repräsentativen Meningokokken-Teststämmen der Serogruppe B untersucht: zwei fHbp-Varianten, welche die Unterfamilie A exprimieren (Varianten A22 und A56), und zwei, welche die Unterfamilie B exprimieren (Varianten B24 und B44). Um die Breite der Impfstoffabdeckung zu untermauern und nochmals zu erweitern, wurden 10 zusätzliche Meningokokken-Teststämme der Serogruppe B verwendet, darunter sechs fHbp-Varianten, welche die Unterfamilie A exprimieren (Varianten A06, A07, A12, A15, A19 und A29), und vier, welche die Unterfamilie B exprimieren (Varianten B03, B09, B15 und B16).

Immunogenität bei Teilnehmern im Alter von 10 Jahren und älter

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Untersuchungen zur Immunogenität von Trumenba enthalten Ergebnisse aus klinischen Studien der Phase 2 und Phase 3:

- nach dem 2-Dosen-Impfschema (Monate 0 und 6) bei Teilnehmern im Alter von 10 bis 25 Jahren in den USA und Europa (Studie B1971057);
- nach dem 3-Dosen-Impfschema (Monate 0, 2 und 6) bei Teilnehmern im Alter von 10 bis 25 Jahren weltweit (Studien B1971009 und B1971016); und
- nach dem 2-Dosen- (Monate 0 und 6) und dem 3-Dosen-Impfschema (Monate 0, 1-2 und 6) bei Teilnehmern im Alter von 11 bis 18 Jahren in Europa (Studie B1971012).

Studie B1971057 ist eine randomisierte, wirkstoffkontrollierte, beobachterblinde, multizentrische Studie der Phase 3, in der die Studienteilnehmer im Alter von 10 bis 25 Jahren in den Monaten 0 und 6 Trumenba (gleichzeitig mit MenACWY-CRM mit der ersten Dosis) oder einen in der Prüfung befindlichen pentavalenten Meningokokken-Impfstoff in den Monaten 0 und 6 erhielten. Insgesamt erhielten 1 057 Teilnehmer Trumenba und 543 Teilnehmer das in der Prüfung befindliche Kontrollpräparat. Die hSBA-Titer gegen die primären Teststämme sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 2 zeigt die hSBA-Titer gegenüber den 10 zusätzlichen Teststämmen, welche die durch die 4 repräsentativen primären Stämme nachgewiesene Breite der Impfstoffabdeckung untermauern und erweitern.

Tabelle 1: hSBA-Titer gegen primäre Stämme bei Teilnehmern im Alter von 10 bis 25 Jahren nach Gabe von Trumenba, verabreicht nach einem 0- und 6-Monats-Impfschema 1 Monat nach der zweiten Dosis (Studie B1971057)

	≥ 4-facher Anstieg ⁽¹⁾		Titer ≥ 1:8 ⁽²⁾		GMT ⁽³⁾	Kombiniert ⁽⁴⁾			
	N	% (95% KI)	N	% (95% KI)	GMT (95% KI)	Vor Impfung 1		Nach Dosis 2	
Stamm	N	% (95% KI)	N	% (95% KI)	GMT (95% KI)	N	% (95% KI)	N	% (95% KI)
A22	827	73,8 (70,6; 76,7)	852	91,0 (88,8; 92,8)	49,3 (46,2; 52,6)	799	1,8 (1,0; 2,9)	814	74,3 (71,2; 77,3)
A56	823	95,0 (93,3; 96,4)	854	99,4 (98,6; 99,8)	139,5 (130,6; 149,1)				
B24	835	67,4 (64,1; 70,6)	842	79,3 (76,4; 82,0)	21,2 (19,6; 22,9)				
B44	850	86,4 (83,9; 88,6)	853	94,5 (92,7; 95,9)	37,8 (35,1; 40,8)				

Abkürzungen: GMT = geometrischer Mittelwert; hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement).

⁽¹⁾ Ein ≥ 4-facher Anstieg ist definiert als (i) ein hSBA-Titer von ≥ 1:16 bei Teilnehmern mit einem hSBA-Titer von < 1:4 zu Studienbeginn, (ii) das 4-Fache des Grenzwerts von 1:8 bzw. 16 oder das 4-Fache des hSBA-Titers zu Studienbeginn (je nachdem welcher Wert höher ist) bei Teilnehmern mit einem hSBA-Titer von ≥ 1:4 zu Studienbeginn.

⁽²⁾ Der Grenzwert für alle Stämme war ein Titer von 1:8, mit Ausnahme von A22, bei dem ein Titer von 1:16 angewendet wurde.

⁽³⁾ N bei GMT ist gleich der in der vorherigen Spalte ≥ 1:8 bzw. 16 genannten Anzahl.

⁽⁴⁾ Anteil an Teilnehmern mit kombinierten hSBA-Titern ≥ 1:8 bzw. 16 gegen alle vier primären Stämme in Kombination.

Tabelle 2: hSBA-Titer gegen zusätzliche Stämme bei Teilnehmern im Alter von 10 bis 25 Jahren nach Gabe von Trumenba, verabreicht nach einem 0- und 6-Monats-Impfschema 1 Monat nach der zweiten Dosis (Studie B1971057)

	N	% Titer ≥ 1:8 ⁽¹⁾	95% KI
A06	159	89,3	83,4; 93,6
A07	157	96,8	92,7; 99,0
A12	157	83,4	76,7; 88,9
A15	165	89,1	83,3; 93,4
A19	167	90,4	84,9; 94,4
A29	166	95,2	90,7; 97,9
B03	164	74,4	67,0; 80,9
B09	166	71,1	63,6; 77,8
B15	167	85,0	78,7; 90,1
B16	164	77,4	70,3; 83,6

Abkürzungen: hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement).

⁽¹⁾ Der Grenzwert für alle Stämme war ein Titer von 1:8, mit Ausnahme von A06, A12 und A19, bei denen ein Titer von 1:16 angewendet wurde.

Studie B1971009 war eine randomisierte, wirkstoffkontrollierte, beobachterblinde, multizentrische Studie der Phase 3, in der die Studienteilnehmer im Alter von 10 bis 18 Jahren 1 von 3 Chargen von Trumenba oder die Verumkontrolle, bestehend aus Hepatitis-A-Virus (HAV)-Impfstoff/ Kochsalzlösung (Kontrollpräparat), erhielten. Insgesamt 2 693 Studienteilnehmer erhielten mindestens 1 Dosis Trumenba, und 897 erhielten mindestens 1 Dosis HAV-Impfstoff/ Kochsalzlösung. In der Studie wurden die Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Herstellbarkeit von 3 Chargen Trumenba beurteilt, das gemäß einem Impfschema mit Impfungen in den Monaten 0, 2 und 6 verabreicht wurde. Die nach der dritten Dosis von Charge 1 und dem Kontrollpräparat beobachteten hSBA-Titer gegen die primären Teststämme sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Ergebnisse aus den

Chargen 2 und 3 sind nicht dargestellt, da nur zwei repräsentative Stämme untersucht wurden. Mit den Chargen 2 und 3 wurden ähnliche Ergebnisse wie mit Charge 1 beobachtet.

Studie B1971016 war eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde, multizentrische Studie der Phase 3, in der die Studienteilnehmer im Alter von 18 bis 25 Jahren im Verhältnis 3:1 zwei Gruppen zugeteilt wurden, um entweder Trumenba in den Monaten 0, 2 und 6 oder Kochsalzlösung in den Monaten 0, 2 und 6 zu erhalten. Insgesamt erhielten 2 471 Studienteilnehmer Trumenba und 822 erhielten Kochsalzlösung. Die nach der dritten Dosis beobachteten hSBA-Titer gegen die primären Teststämme sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: hSBA-Titer gegen primäre Stämme bei Teilnehmern im Alter von 10 bis 25 Jahren 1 Monat nach der dritten Dosis von Trumenba oder dem Kontrollpräparat, verabreicht nach einem 0-, 2- und 6-Monats-Impfschema (Studie B1971009 und Studie B1971016)									
		Studie B1971009 (10-18 Jahre)				Studie B1971016 (18-25 Jahre)			
		Trumenba		HAV/ Kochsalz-lösung		Trumenba		Kochsalzlösung	
Stamm		N	% oder GMT (95% KI)	N	% oder GMT (95% KI)	N	% oder GMT (95% KI)	N	% oder GMT (95% KI)
A22	≥ 4-facher Anstieg⁽¹⁾	1 225	83,2 (81,0; 85,2)	730	9,6 (7,6; 12,0)	1 695	80,5 (78,6; 82,4)	568	6,3 (4,5; 8,7)
	hSBA ≥ 1:16	1 266	97,8 (96,8; 98,5)	749	34,0 (30,7; 37,6)	1 714	93,5 (92,2; 94,6)	577	36,6 (32,6; 40,6)
	hSBA GMT	1 266	86,8 (82,3; 91,5)	749	12,6 (12,0; 13,4)	1 714	74,3 (70,2; 78,6)	577	13,2 (12,4; 14,1)
A56	≥ 4-facher Anstieg⁽¹⁾	1 128	90,2 (88,4; 91,9)	337	11,3 (8,1; 15,1)	1 642	90,0 (88,4; 91,4)	533	10,3 (7,9; 13,2)
	hSBA ≥ 1:8	1 229	99,5 (98,9; 99,8)	363	27,5 (23,0; 32,5)	1 708	99,4 (98,9; 99,7)	552	34,2 (30,3; 38,4)
	hSBA GMT	1 229	222,5 (210,1; 235,6)	363	8,8 (7,6; 10,1)	1 708	176,7 (167,8; 186,1)	552	9,1 (8,2; 10,1)
B24	≥ 4-facher Anstieg⁽¹⁾	1 235	79,8 (77,4; 82,0)	752	2,7 (1,6; 4,1)	1 675	79,3 (77,3; 81,2)	562	5,5 (3,8; 7,7)
	hSBA ≥ 1:8	1 250	87,1 (85,1; 88,9)	762	7,0 (5,3; 9,0)	1 702	95,1 (93,9; 96,0)	573	30,2 (26,5; 34,1)
	hSBA GMT	1 250	24,1 (22,7; 25,5)	762	4,5 (4,4; 4,7)	1 702	49,5 (46,8; 52,4)	573	7,2 (6,6; 7,8)
B44	≥ 4-facher Anstieg⁽¹⁾	1 203	85,9 (83,8; 87,8)	391	1,0 (0,3; 2,6)	1 696	79,6 (77,6; 81,5)	573	1,6 (0,7; 3,0)
	hSBA ≥ 1:8	1 210	89,3 (87,4; 90,9)	393	5,3 (3,3; 8,1)	1 703	87,4 (85,8; 89,0)	577	11,4 (9,0; 14,3)
	hSBA GMT	1 210	50,9 (47,0; 55,2)	393	4,4 (4,2; 4,6)	1 703	47,6 (44,2; 51,3)	577	4,8 (4,6; 5,1)
Kombiniert⁽²⁾									
Vor Impfung 1		1 088	1,1 (0,6; 1,9)	354	2,0 (0,8; 4,0)	1 612	7,3 (6,0; 8,6)	541	6,1 (4,2; 8,5)
Nach Dosis 3		1 170	83,5 (81,3; 85,6)	353	2,8 (1,4; 5,1)	1 664	84,9 (83,1; 86,6)	535	7,5 (5,4; 10,0)

Abkürzungen: GMT = geometrischer Mittelwert; hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); HAV = Hepatitis-A-Virus-Impfstoff.

⁽¹⁾ Ein ≥ 4-facher Anstieg ist definiert als (i) ein hSBA-Titer von ≥ 1:16 bei Teilnehmern mit einem hSBA-Titer von < 1:4 zu Studienbeginn, (ii) das 4-Fache des Grenzwerts von 1:8 bzw. 16 oder das 4-Fache des hSBA-Titers zu Studienbeginn (je nachdem welcher Wert höher ist) bei Teilnehmern mit einem hSBA-Titer von ≥ 1:4 zu Studienbeginn.

⁽²⁾ Anteil an Teilnehmern mit kombinierten hSBA-Titern ≥ 1:8 bzw. 16 gegen alle vier primären Stämme in Kombination.

In den Studien B1971009 und B1971016 wurde der Anteil der Teilnehmer bestimmt, die nach drei Dosen Trumenba, verabreicht gemäß einem 0-, 2- und 6-Monats-Impfschema, einen hSBA-Titer von

$\geq 1:8$ (Varianten A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) bzw. $1:16$ (Varianten A06, A12, A19) gegenüber den 10 zusätzlichen Teststämmen erreichten. In diesen beiden Studien erreichte die Mehrheit der Teilnehmer (71,3 % bis 99,3 % gegen die 6 fHbp-Varianten der Unterfamilie A und 77,0 % bis 98,2 % gegen die 4 fHbp-Varianten der Unterfamilie B) einen hSBA-Titer von $\geq 1:8$ bzw. 16. Diese Ergebnisse stimmten mit den bei den 4 primären Teststämmen beobachteten Werten überein.

In der in Europa durchgeführten Phase-2-Studie B1971012 wurden die hSBA-Titer bei Teilnehmern im Alter von 11 bis 18 Jahren nach Abschluss von zwei 3-Dosen-Impfschemata (Monate 0, 1 und 6 sowie Monate 0, 2 und 6) und einem 2-Dosen-Impfschema (0 und 6 Monate) gegen die 4 primären Teststämme bestimmt. 1 Monat nach der dritten Dosis wurden bei beiden 3-Dosen-Impfschemata ähnlich stabile und breite Immunantworten beobachtet, wobei 86,1 % bis 99,4 % der Teilnehmer hSBA-Titer von $\geq 1:8$ bzw. 16 und 74,6 % bis 94,2 % einen 4-fachen Anstieg der hSBA-Titer erreichten. 1 Monat nach Abschluss des 2-Dosen-Impfschemas (0 und 6 Monate) erreichten 77,5 % bis 98,4 % hSBA-Titer $\geq 1:8$ bzw. 16 und 65,5 % bis 90,4 % einen 4-fachen Anstieg der hSBA-Titer.

Studie B1971033 war eine offene Folgestudie mit Studienteilnehmern, die zuvor an einer Primärstudie teilgenommen hatten (einschließlich Studie B1971012). Die Studienteilnehmer nahmen über einen Zeitraum von 4 Jahren Visiten zur Entnahme von Blutproben wahr und erhielten ca. 4 Jahre nach einer Grundimmunisierung mit zwei oder drei Dosen Trumenba eine einzelne Trumenba-Auffrischungsimpfung. Die hSBA-Titer 4 Jahre nach der Grundimmunisierung und 26 Monate nach der Auffrischungsimpfung bei Studienteilnehmern, die nach der Teilnahme in Gruppe 1 (0, 1 und 6 Monate), Gruppe 2 (0, 2 und 6 Monate) und Gruppe 3 (0 und 6 Monate) der Primärstudie B1971012 aufgenommen wurden, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Eine Antwort auf die Auffrischungsimpfung, gemessen mittels hSBA, wurde 1 Monat nach Verabreichung einer Trumenba-Dosis, welche ca. 4 Jahre nach einer Grundimmunisierung mit 2 Dosen (Gruppe 3) oder 3 Dosen (Gruppen 1 und 2) erfolgt war, beobachtet.

Tabelle 4: hSBA-Titer bei Teilnehmern im Alter von 11 bis 18 Jahren nach Gabe von Trumenba, verabreicht nach einem 0-, 1- und 6-Monats-Impfschema, einem 0-, 2- und 6-Monats-Impfschema und einem 0- und 6-Monats-Impfschema sowie einer Auffrischungsimpfung 4 Jahre nach der Grundimmunisierung (Studie B1971033)

Stamm	Zeitpunkt	Impfgruppen der Primärstudie B1971012 (gemäß Randomisierung)									
		0, 1 und 6 Monate			0, 2 und 6 Monate			0 und 6 Monate			
		N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95% KI)	GMT (95% KI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95% KI)	GMT (95% KI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95% KI)	GMT (95% KI)	
A22	Nach Grundimmunisierung	Monat 1	59	89,8 (79,2; 96,2)	53,0 (40,4; 69,6)	57	91,2 (80,7; 97,1)	59,5 (45,5; 77,8)	61	98,4 (91,2; 100,0)	55,8 (46,2; 67,4)
		Monat 12	99	41,4 (31,6; 51,8)	14,9 (12,6; 17,7)	111	45,0 (35,6; 54,8)	15,8 (13,4; 18,6)	11 3	36,3 (27,4; 45,9)	15,6 (13,0; 18,8)
		Monat 48	59	49,2 (35,9; 62,5)	16,6 (13,0; 21,1)	57	56,1 (42,4; 69,3)	20,7 (15,6; 27,4)	61	55,7 (42,4; 68,5)	16,6 (13,4; 20,5)
	Nach Auffrischung	Monat 1	59	100,0 (93,9; 100,0)	126,5 (102,7; 155,8)	58	100,0 (93,8; 100,0)	176,7 (137,8; 226,7)	60	96,7 (88,5; 99,6)	142,0 (102,9; 196,1)
		Monat 12	58	74,1 (61,0; 84,7)	33,6 (24,5; 46,1)	54	77,8 (64,4; 88,0)	44,1 (31,2; 62,4)	60	80,0 (67,7; 89,2)	31,6 (23,5; 42,5)
		Monat 26	0	n. b. ⁽²⁾	n. b. ⁽²⁾	34	73,5 (55,6; 87,1)	34,7 (23,0; 52,4)	42	61,9 (45,6; 76,4)	27,1 (18,6; 39,6)
A56	Nach Grundimmunisierung	Monat 1	58	100,0 (93,8; 100,0)	158,7 (121,5; 207,3)	57	98,2 (90,6; 100,0)	191,2 (145,8; 250,8)	62	98,4 (91,3; 100,0)	143,1 (109,6; 187,0)
		Monat 12	98	73,5 (63,6; 81,9)	25,7 (19,4; 34,0)	109	76,1 (67,0; 83,8)	27,3 (21,0; 35,4)	10 6	60,4 (50,4; 69,7)	18,5 (13,8; 24,7)
		Monat 48	53	43,4 (29,8; 57,7)	10,7 (7,4; 15,3)	55	56,4 (42,3; 69,7)	15,0 (10,2; 22,2)	62	43,5 (31,0; 56,7)	10,8 (7,6; 15,3)
	Nach Auffrischung	Monat 1	57	100,0 (93,7; 100,0)	359,8 (278,7; 464,7)	56	100,0 (93,6; 100,0)	414,8 (298,8; 575,9)	62	98,4 (91,3; 100,0)	313,1 (221,3; 442,8)
		Monat 12	55	90,9 (80,0; 97,0)	47,3 (34,3; 65,3)	55	89,1 (77,8; 95,9)	64,0 (42,6; 96,2)	59	81,4 (69,1; 90,3)	41,0 (26,7; 62,7)
		Monat 26	0	n. b. ⁽²⁾	n. b. ⁽²⁾	29	82,8 (64,2; 94,2)	37,8 (21,3; 67,2)	40	57,5 (40,9; 73,0)	16,0 (9,9; 25,8)
B24	Nach Grundimmunisierung	Monat 1	59	88,1 (77,1; 95,1)	25,6 (19,7; 33,3)	58	91,4 (81,0; 97,1)	30,5 (23,8; 39,1)	60	85,0 (73,4; 92,9)	29,2 (21,5; 39,6)
		Monat 12	98	40,8 (31,0; 51,2)	9,7 (7,5; 12,4)	108	49,1 (39,3; 58,9)	11,5 (9,0; 14,6)	10 3	36,9 (27,6; 47,0)	8,4 (6,7; 10,6)
		Monat 48	59	40,7 (28,1; 54,3)	10,7 (7,6; 15,1)	57	49,1 (35,6; 62,7)	11,4 (8,2; 15,9)	62	40,3 (28,1; 53,6)	8,9 (6,8; 11,8)
	Nach Auffrischung	Monat 1	58	100,0 (93,8; 100,0)	94,9 (74,6; 120,9)	57	100,0 (93,7; 100,0)	101,6 (83,1; 124,2)	62	96,8 (88,8; 99,6)	79,1 (60,6; 103,5)
		Monat 12	58	65,5 (51,9; 77,5)	21,1 (14,2; 31,3)	54	74,1 (60,3; 85,0)	25,7 (17,7; 37,5)	62	77,4 (65,0; 87,1)	22,4 (16,4; 30,5)
		Monat 26	0	n. b. ⁽²⁾	n. b. ⁽²⁾	33	78,8 (61,1; 91,0)	24,4 (16,1; 36,8)	42	59,5 (43,3; 74,4)	14,5 (9,9; 21,3)
B44	Nach Grundimmunisierung	Monat 1	58	86,2 (74,6; 93,9)	46,3 (31,7; 67,8)	57	89,5 (78,5; 96,0)	50,2 (35,3; 71,3)	60	81,7 (69,6; 90,5)	35,5 (24,5; 51,4)
		Monat 12	100	24,0 (16,0; 33,6)	6,4 (5,2; 7,8)	111	22,5 (15,1; 31,4)	6,0 (5,1; 7,2)	11 5	16,5 (10,3; 24,6)	5,6 (4,8; 6,5)

Tabelle 4: hSBA-Titer bei Teilnehmern im Alter von 11 bis 18 Jahren nach Gabe von Trumenba, verabreicht nach einem 0-, 1- und 6-Monats-Impfschema, einem 0-, 2- und 6-Monats-Impfschema und einem 0- und 6-Monats-Impfschema sowie einer Auffrischungsimpfung 4 Jahre nach der Grundimmunisierung (Studie B1971033)

Stamm	Zeitpunkt	Impfgruppen der Primärstudie B1971012 (gemäß Randomisierung)								
		0, 1 und 6 Monate			0, 2 und 6 Monate			0 und 6 Monate		
		N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95% KI)	GMT (95% KI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95% KI)	GMT (95% KI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95% KI)	GMT (95% KI)
	Monat 48	57	36,8 (24,4; 50,7)	8,3 (6,3; 11,0)	57	35,1 (22,9; 48,9)	7,6 (5,8; 10,0)	62	12,9 (5,7; 23,9)	4,6 (4,1; 5,1)
Nach Auffrischung	Monat 1	59	100,0 (93,9; 100,0)	137,3 (100,3; 188,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	135,9 (108,0; 171,0)	61	93,4 (84,1; 98,2)	74,2 (51,6; 106,8)
	Monat 12	56	75,0 (61,6; 85,6)	23,2 (16,2; 33,2)	53	81,1 (68,0; 90,6)	24,3 (17,8; 33,3)	61	59,0 (45,7; 71,4)	13,3 (9,7; 18,3)
	Monat 26	0	n. b. ⁽²⁾	n. b. ⁽²⁾	33	66,7 (48,2; 82,0)	16,0 (10,4; 24,7)	43	62,8 (46,7; 77,0)	13,6 (9,8; 18,9)
Kombiniert⁽³⁾										
Nach Grund-immunisierung	Monat 1	57	80,7 (68,1; 90,0)	n. b.	55	87,3 (75,5; 94,7)	n. b.	57	77,2 (64,2; 87,3)	n. b.
	Monat 12	55	10,9 (4,1; 22,2)	n. b.	51	13,7 (5,7; 26,3)	n. b.	49	20,4 (10,2; 34,3)	n. b.
	Monat 48	51	19,6 (9,8; 33,1)	n. b.	53	30,2 (18,3; 44,3)	n. b.	61	9,8 (3,7; 20,2)	n. b.
Nach Auffrischung	Monat 1	56	100 (93,6; 100,0)	n. b.	55	100,0 (93,5; 100,0)	n. b.	59	91,5 (81,3; 97,2)	n. b.
	Monat 12	53	52,8 (38,6; 66,7)	n. b.	48	64,6 (49,5; 77,8)	n. b.	57	61,4 (47,6; 74,0)	n. b.
	Monat 26	0	n. b. ⁽²⁾	n. b.	27	48,1 (28,7; 68,1)	n. b.	36	44,4 (27,9; 61,9)	n. b.

Abkürzungen: hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); n. b.=nicht bewertet; GMT = geometrischer Mittelwert.

⁽¹⁾ Der Grenzwert für alle Stämme war ein Titer von 1:8, mit Ausnahme von A22, bei dem ein Titer von 1:16 angewendet wurde.

⁽²⁾ Kein Follow-up der Teilnehmer über 12 Monate nach der Auffrischungsimpfung hinaus.

⁽³⁾ Anteil an Teilnehmern mit kombinierten hSBA-Titern ≥ 1:8 bzw. 16 gegen alle vier primären Stämme in Kombination.

Die Serumproben wurden für alle Zeitpunkte gleichzeitig in derselben Serologie-Kampagne analysiert, außer für den Zeitpunkt 12 Monate nach der Grundimmunisierung, hier stammen die Ergebnisse aus der Zwischenanalyse.

Immunogenität bei Personen im Alter von 1 bis 9 Jahren

Die Immunogenität von Trumenba bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 1 bis 9 Jahren (0-, 2- und 6-Monats-Impfschema) wurde in zwei Phase-2-Studien untersucht. Einen Monat nach Abschluss der Impfserie zeigten 81,4 % bis 100 % der Teilnehmer einen definierten hSBA-Titer-Grenzwert gegen die vier primären Meningokokken-Teststämme (definiert als hSBA ≥ 1:16 für A22; ≥ 1:8 für A56, B24 und B44) im Vergleich zu 0,4 % bis 6,5 % bei Studienbeginn.

Daten zur Persistenz nach Abschluss der Grundimmunisierung bei Kleinkindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren zeigen, dass 12,4 %, 59,1 %, 10,3 % und 40,4 % 6 Monate und 3,7 %, 22,8 %, 3,7 % und 12,5 % 24 Monate nach Abschluss der Impfserie weiterhin hSBA-Titer von ≥ 1:8 bzw. 1:16 gegen die primären Teststämme A22, A56, B24 bzw. B44 aufwiesen. Eine anamnestiche Antwort wurde bei den Kindern beobachtet, die etwa 24 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung im Alter von 3 bis 5 Jahren eine Auffrischungsimpfung erhielten, wobei 92,6 % bis 100,0 % hSBA-Titer von ≥ 1:8 bzw. 1:16 gegen die 4 primären Stämme erreichten.

Von den Teilnehmern im Alter von 2 bis 9 Jahren zeigten 32,5 %, 82,4 %, 15,5 % und 10,4 % 6 Monate nach Abschluss der Impfserie weiterhin hSBA-Titer von $\geq 1:8$ bzw. 1:16 gegen die primären Teststämme A22, A56, B24 bzw. B44. Es liegen keine Daten zur Persistenz jenseits von 6 Monaten oder nach einer Auffrischungsimpfung in dieser Altersgruppe vor.

Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern im Alter von 1 bis 9 Jahren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trumenba eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch *N. meningitidis* der Serogruppe B 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 sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Histidin
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke
Zum Adsorbationsmittel siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Trumenba darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Die Spritzen sollten im Kühlschrank horizontal gelagert werden, um die für das Wiederaufschütteln benötigte Zeit zu minimieren.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Luer-Lock-Adapter aus Kunststoff, Kolbenstopfen aus Chlorbutylkautschuk und einem Spitzenverschluss aus Isopren-Brombutyl-

Synthetik kautschuk mit einer starren Spitzenverschluss-Abdeckung aus Kunststoff mit oder ohne Injektionsnadel. Der Spitzenverschluss und der Kolbenstopfen der Fertigspritze werden nicht aus Naturlatex hergestellt.

Packungsgrößen mit 1, 5 und 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, die die Suspension enthält, ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden.

Vor der Verwendung ist die Fertigspritze kräftig zu schütteln, um eine homogene weiße Suspension zu erhalten.

Den Impfstoff nicht verwenden, wenn er nicht resuspendiert werden kann.

Der Impfstoff sollte vor der Verabreichung visuell auf Fremdpartikel und Verfärbungen geprüft werden. Werden Fremdpartikel und/ oder eine Veränderung des physikalischen Aussehens festgestellt, den Impfstoff nicht verabreichen.

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1187/001
EU/1/17/1187/002
EU/1/17/1187/003
EU/1/17/1187/004
EU/1/17/1187/005
EU/1/17/1187/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Mai 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. April 2022

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 DES WIRKSTOFFS 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 DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (BI RCV)
Dr. Boehringer Gasse 5-11
A-1121 Wien
Österreich

oder

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
S-654 41 Strängnäs
Schweden

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
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).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen in einem Umkarton; mit oder ohne Injektionsnadeln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trumenba Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Meningokokken-Gruppe B-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Neisseria meningitidis Serogruppe B fHbp, Unterfamilie A und B jeweils 60 Mikrogramm

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Aluminiumphosphat und Polysorbat 80 (E 433)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre 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.

Die Spritzen sollten im Kühlschrank horizontal gelagert werden, um die für das Wiederaufschütteln benötigte Zeit zu minimieren.

Nicht einfrieren.

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/1/17/1187/001 – 1er Packung mit separater Injektionsnadel
EU/1/17/1187/002 – 1er Packung ohne Injektionsnadel
EU/1/17/1187/003 – 5er Packung mit separaten Injektionsnadeln
EU/1/17/1187/004 – 5er Packung ohne Injektionsnadeln
EU/1/17/1187/005 – 10er Packung mit separaten Injektionsnadeln
EU/1/17/1187/006 – 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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trumenba Injektionssuspension
Meningokokken B-Impfstoff
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

Trumenba Injektionssuspension in einer Fertigspritze Meningokokken-Gruppe B-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie und Ihr Kind.

- 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 oder Ihrem Kind persönlich verschrieben.
- 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 Trumenba und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trumenba beachten?
3. Wie ist Trumenba anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trumenba aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trumenba und wofür wird es angewendet?

Trumenba ist ein Impfstoff zur Anwendung bei Personen ab einem Alter von 10 Jahren und dient zur Vorbeugung von invasiven Meningokokken-Erkrankungen, die durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B verursacht werden. Hierbei handelt es sich um eine Art von Bakterien, die schwere und manchmal lebensbedrohliche Infektionen verursachen kann, wie z. B. Meningitis (Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute) und Sepsis (Blutvergiftung).

Der Impfstoff enthält zwei wichtige Bestandteile von der Oberfläche der Bakterien.

Der Impfstoff wirkt, indem er den Körper dabei unterstützt, Antikörper (ein natürlicher Abwehrmechanismus des Körpers) zu bilden, die Sie oder Ihr Kind vor dieser Erkrankung schützen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trumenba beachten?

Trumenba darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie mit Trumenba geimpft werden. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind:

- an einer schweren Infektion mit hohem Fieber leiden. In diesem Fall wird die Impfung verschoben. Bei leichten Infekten, beispielsweise bei einer Erkältung, muss die Impfung nicht zwingend verschoben werden; Sie sollten jedoch zunächst mit Ihrem Arzt sprechen.
- unter einer Blutgerinnungsstörung leiden oder leicht blaue Flecken bekommen.

- ein geschwächtes Immunsystem haben, wodurch möglicherweise verhindert wird, dass Sie oder Ihr Kind vollumfänglich von der Impfung mit Trumenba profitieren.
- jegliche Beschwerden nach einer Dosis Trumenba hatten, wie z. B. eine allergische Reaktion oder Atemprobleme.

Ohnmacht, Schwächegefühl oder andere stressbedingte Reaktionen können bei Injektionen mit Injektionsnadeln auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls bei Ihnen solche Reaktionen früher schon einmal vorgekommen sind.

Anwendung von Trumenba zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben, demnächst andere Arzneimittel anwenden könnten oder vor kurzem einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Trumenba kann gleichzeitig mit den folgenden Impfstoff-Komponenten verabreicht werden: Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten (Pertussis), Poliovirus, Papillomavirus, Meningokokken-Serogruppen A, C, W, Y.

Die Verabreichung von Trumenba mit anderen als den oben genannten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

Wenn Sie gleichzeitig mehr als 1 Impfung erhalten, ist es wichtig, dass verschiedene Injektionsstellen genutzt werden.

Wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen (wie z. B. Strahlentherapie, Kortikosteroide oder manche Arten von Chemotherapien gegen Krebs), profitieren Sie möglicherweise nicht vollumfänglich von der Impfung mit Trumenba.

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 Verabreichung von Trumenba Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen möglicherweise dennoch die Impfung mit Trumenba, wenn bei Ihnen das Risiko einer Meningokokken-Erkrankung besteht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trumenba hat keinen oder einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Möglicherweise können jedoch einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ genannten Nebenwirkungen vorübergehend bei Ihnen auftreten. Wenn dies der Fall ist, warten Sie, bis die Wirkungen abgeklungen sind, bevor Sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

Trumenba enthält Natrium

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

3. Wie ist Trumenba anzuwenden?

Trumenba wird Ihnen oder Ihrem Kind von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Der Impfstoff wird in den Oberarmmuskel injiziert.

Es ist wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals befolgen, damit Sie oder Ihr Kind die Impfserie vollständig abschließen.

Personen ab einem Alter von 10 Jahren

- Sie oder Ihr Kind erhalten 2 Injektionen des Impfstoffs; die zweite Injektion erfolgt 6 Monate nach der ersten Injektion;
oder
- Sie oder Ihr Kind erhalten 2 Injektionen des Impfstoffs im Abstand von mindestens 1 Monat und eine dritte Injektion mindestens 4 Monate nach der zweiten Injektion.
- Möglicherweise erhalten Sie oder Ihr Kind eine Auffrischungsimpfung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Folgende Nebenwirkungen können nach Verabreichung von Trumenba bei Ihnen oder Ihrem Kind auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Schüttelfrost
- Müdigkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Erbrechen
- Fieber ≥ 38 °C

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- allergische Reaktionen

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 Trumenba aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Die Spritzen sollten im Kühlschrank horizontal gelagert werden, um die für das Wiederaufschütteln benötigte Zeit zu minimieren.

Nicht einfrieren.

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 Trumenba enthält

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Wirkstoffe:

<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe B fHbp Unterfamilie A ^{1,2,3}	60 Mikrogramm
<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe B fHbp Unterfamilie B ^{1,2,3}	60 Mikrogramm

¹ rekombinantes lipidiertes fHbp (Faktor H-bindendes Protein)

² hergestellt in *E. coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie

³ adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,25 mg Aluminium pro Dosis)

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Trumenba enthält Natrium“), Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Aluminiumphosphat und Polysorbat 80 (E 433).

Wie Trumenba aussieht und Inhalt der Packung

Trumenba ist eine weiße Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Packungsgrößen zu 1, 5 und 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

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
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 S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Während der Lagerung können ein weißes Sediment und ein klarer Überstand beobachtet werden.

Der Impfstoff sollte vor der Verabreichung visuell auf Fremdpartikel und Verfärbungen geprüft werden. Werden Fremdpartikel und/ oder eine Veränderung des physikalischen Aussehens festgestellt, den Impfstoff nicht verabreichen.

Vor der Verwendung gut schütteln, um eine homogene weiße Suspension zu erhalten.

Trumenba ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Nicht intravaskulär oder subkutan verabreichen.

Trumenba darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Impfstoffen muss Trumenba an separaten Injektionsstellen verabreicht werden.

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