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)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Trumenba enthält 0,018 mg Polysorbat 80 pro 0,5 ml Dosis entsprechend 0,035 mg/ml Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Weiße, flüssige 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 Säuglingen werden in Abschnitt 4.8 und zu Kindern im Alter von 1 bis 9 Jahren in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden, da die Daten begrenzt sind.

Aufgrund von Sicherheitsbedenken darf Trumenba nicht bei Säuglingen im Alter von 2 bis 6 Monaten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

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

Synkope

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.

Bestehende akute Erkrankung

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.

Intramuskuläre Injektionen

Trumenba darf nicht intravenös, intradermal oder subkutan verabreicht werden.

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.

Veränderte Immunkompetenz

Bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer immunsuppressiven Therapie, kann die Immunantwort auf Trumenba vermindert sein. Daten zur Immunogenität bei Personen mit Komplementdefizienz oder Funktionsstörungen der Milz liegen vor (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Schutz vor Meningokokken-Erkrankungen

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

Grenzen klinischer Studien

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.

Sonstige Bestandteile

Dieser Impfstoff enthält Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 2). Polysorbat 80 kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieser Impfstoff 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 (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 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 Knochenerkrankungen
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.

Pädiatrische Gruppen im Alter von < 10 Jahren

Kinder/Kleinkinder
In einer Studie mit 294 Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren traten die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „sehr häufig" (≥ 1/10) auf: Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Fieber, Müdigkeit sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle. Bei 24,5 % der Teilnehmer wurde Fieber (≥ 38 °C) berichtet.

In einer Studie mit 220 Kleinkindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren traten die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „sehr häufig" (≥ 1/10) auf: Benommenheit, Reizbarkeit (Unruhe), Appetitlosigkeit oder verminderter Appetit, Fieber sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle. Bei 37,3 % der Teilnehmer wurde Fieber (≥ 38 °C) berichtet.

In klinischen Studien trat Fieber (≥ 38 °C) desto häufiger auf, je jünger die Teilnehmer waren. 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.

Auffrischungsimpfung bei Kindern
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.

Säuglinge im Alter von unter 1 Jahr
In einer Studie an 115 Säuglingen im Alter von 2 Monaten und 48 Säuglingen im Alter von 6 Monaten, die Trumenba oder einen in der Prüfung befindlichen Trumenba enthaltenden Kombinationsimpfstoff gegen Meningokokken zusammen mit für diese Alters-

gruppe zugelassenen Impfstoffen erhielten, traten die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „sehr häufig" (≥ 1/10) auf: Benommenheit, Reizbarkeit (Unruhe), Appetitlosigkeit oder verminderter Appetit, Fieber sowie Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle.

Bei 74 % der Teilnehmer wurde Fieber (≥ 38 °C) berichtet, wobei das Fieber bei 69 % der Teilnehmer (33 von 48) im Alter von 6 Monaten und bei 76 % der Teilnehmer (87 von 115) im Alter von 2 Monaten auftrat. Fälle von Fieber > 38,9 °C bis 40,0 °C waren trotz der Anwendung von Paracetamol in beiden Altersgruppen sehr häufig (12,0 bis 25,0 %). Rate und Schweregrad des Fiebers nahmen bei den jüngsten Säuglingen mit der zweiten Impfung nicht ab.
Die Studie wurde abgebrochen, da zwei Säuglinge im Alter von 2 Monaten nach der ersten Impfung Fieber (39,3 °C bzw. 39 °C) entwickelten, das trotz Anwendung von Antipyretika ärztlich behandelt werden musste und weitere Untersuchungen, einschließlich einer Lumbalpunktion, nach sich zog. Die Liquoranalyse zeigte eine Pleozytose ohne positive mikrobiologische Testergebnisse bei 1 Säugling. Beide Fälle wurden als vermutete Infektionen behandelt. Bei beiden Säuglingen klangen die Symptome ab. Daten nach der Markteinführung ergaben 3 weitere Fälle, in denen Säuglinge im Alter von 1 bis 3 Monaten Fieber entwickelten, das ärztlich behandelt werden musste und weitere Untersuchungen, einschließlich einer Lumbalpunktion 1 Tag nach der Verabreichung von Trumenba, nach sich zog. Die Liquoranalyse zeigte in 2 Fällen keine Pleozytose und in einem Fall eine Pleozytose ohne positives mikrobiologisches Testergebnis.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

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

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 ≥ 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 ≥ 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]			
						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 Mitteltiter; 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/ Kochsalzlösung		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 Mitteltiter; 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 Auffrischungs-

impfung, 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)	113	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)	106	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)	103	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)	115	16,5 (10,3; 24,6)	5,6 (4,8; 6,5)
		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 Grundi	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.

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)
	immunisierung	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 Mitteltiter.
[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 besonderen Patientengruppen

Personen im Alter von 10 Jahren und älter mit Komplementdefizienz oder Funktionsstörungen der Milz
In der Phase-4-Studie B1971060 mit 53 Teilnehmern im Alter von ≥ 10 Jahren mit anatomischer oder funktioneller Asplenie (N = 51) oder Komplementdefizienz (N = 2), die Trumenba in den Monaten 0 und 6 erhielten, wurden die Daten zur Sicherheit und Immunogenität mit historischen Daten von 53 hinsichtlich Alter und Geschlecht angepassten gesunden Kontrollpersonen verglichen, die Trumenba nach demselben Impfschema erhalten hatten. Der Anteil an Teilnehmern, die nach 2 Dosen Trumenba 1 Monat nach der zweiten Impfung hSBA-Titer ≥ 1:8 bzw. 16 gegen die 4 primären Teststämme erreichten, ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. hSBA-Titer bei immungeschwächten Teilnehmern im Alter von ≥ 10 Jahren nach Gabe von Trumenba, verabreicht nach einem 0- und 6-Monats-Impfschema für die primären Stämme 1 Monat nach der zweiten Dosis (Studie B1971060), im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Studie B1971057)

	Studie B1971060 (immungeschwächte Teilnehmer im Alter von ≥ 10 Jahren)				Studie B1971057 (historische Daten von hinsichtlich Alter und Geschlecht angepassten gesunden Kontrollpersonen)[1]			
	Vor Impfung 1		1 Monat nach Dosis 2		Vor Impfung 1		1 Monat nach Dosis 2	
Stamm	N	% ≥ 1:8[2] (95% KI)	N	% ≥ 1:8[2] (95% KI)	N	% ≥ 1:8[2] (95% KI)	N	% ≥ 1:8[2] (95% KI)
A22	43	32,6 (19,1; 48,5)	44	75,0 (59,7; 86,8)	42	31,0 (17,6; 47,1)	43	95,3 (84,2; 99,4)
A56	43	25,6 (13,5; 41,2)	44	90,9 (78,3; 97,5)	43	23,3 (11,8; 38,6)	44	100,0 (92,0; 100,0)
B24	42	2,4 (0,1; 12,6)	44	70,5 (54,8; 83,2)	43	23,3 (11,8; 38,6)	44	81,8 (67,3; 91,8)
B44	43	9,3 (2,6; 22,1)	43	79,1 (64,0; 90,0)	44	11,4 (3,8; 24,6)	42	92,9 (80,5; 98,5)

Abkürzungen: hSBA = human serum bactericidal assay (Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement); N = Anzahl an Teilnehmern mit gültigen und eindeutigen hSBA-Titern für den jeweiligen Stamm.
[1] Gesunde Kontrollgruppen umfassten Teilnehmer im Alter von ≥ 10 bis 25 Jahren.
[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.

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-Grenzwertgegen 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 anamnestische 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 ≥ 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-Synthetikkautschuk 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

April 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Fertigspritze ohne Injektionsnadel (N1)
10 Fertigspritzen ohne Injektionsnadeln (N2)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Fertigspritze mit Injektionsnadel

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

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