

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CAPVAXIVE Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (21-valent)

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

|                                                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 3 <sup>1</sup>                                   | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 6A <sup>1</sup>                                  | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 7F <sup>1</sup>                                  | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 8 <sup>1</sup>                                   | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 9N <sup>1</sup>                                  | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 10A <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 11A <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 12F <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 15A <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid aus deOAc15B (de-O-acetylierter Serotyp 15B) <sup>1</sup> | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 16F <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 17F <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 19A <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 20A <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 22F <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 23A <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 23B <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 24F <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 31 <sup>1</sup>                                  | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 33F <sup>1</sup>                                 | 4 µg |
| Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 35B <sup>1</sup>                                 | 4 µg |

<sup>1</sup>Konjugiert an CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein. CRM<sub>197</sub> ist eine nicht-toxische Mutante des Diphtherie-Toxins (aus *Corynebacterium diphtheriae* C7) und wurde rekombinant exprimiert in *Pseudomonas fluorescens*.

1 Dosis (0,5 ml) enthält etwa 65 µg CRM<sub>197</sub>-Trägerprotein.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Dosis (0,5 ml) enthält 0,5 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Der Impfstoff ist eine farblose, klare bis opaleszierende Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

CAPVAXIVE ist indiziert bei Erwachsenen ab 18 Jahren für die aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Für Informationen zum Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

CAPVAXIVE sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

*Personen ab 18 Jahren*

1 Dosis (0,5 ml).

Die Notwendigkeit einer erneuten Impfung mit einer weiteren Dosis CAPVAXIVE ist nicht erwiesen.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CAPVAXIVE bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

CAPVAXIVE ist nur durch eine intramuskuläre Injektion zu verabreichen. Dieser Impfstoff sollte bei Erwachsenen bevorzugt in den Deltamuskel des Oberarms gegeben werden, wobei darauf zu achten ist, dass keine Injektion in oder in die Nähe von Nerven und Blutgefäßen erfolgt.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einschließlich Diphtherie-Toxoid, 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.

#### Anaphylaxie

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen hat für den Fall eines seltenen, anaphylaktischen Ereignisses nach Anwendung des Impfstoffs immer eine angemessene medizinische Behandlungsmöglichkeit und Überwachung zur Verfügung zu stehen.

### Zeitgleiche Erkrankungen

Bei Personen, die an einer akuten, schweren fieberhaften Erkrankung oder akuten Infektion leiden, ist die Impfung zu verschieben. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leichten Fiebers ist kein Grund für eine Verzögerung der Impfung.

### Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte die Verabreichung des Impfstoffs bei Personen, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, oder Personen, die an einer Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung (wie z. B. Hämophilie) leiden, mit besonderer Vorsicht erfolgen, da es bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung zu Blutungen oder Hämatomen kommen kann.

### Angstbedingte Reaktionen

Im Zusammenhang mit der Impfung können angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen als Reaktion auf den Nadelstich auftreten. Stressbedingte Reaktionen sind vorübergehend und klingen von selbst ab. Es ist wichtig, dass Vorkehrungen getroffen werden, um Verletzungen infolge einer Ohnmacht zu vermeiden.

### Immungeschwächte Personen

Für Personen aus immungeschwächten Gruppen liegen keine Sicherheits- und Immunogenitätsdaten für CAPVAXIVE vor. Eine Impfung sollte individuell abgewogen werden.

Basierend auf Erfahrungen mit Pneumokokken-Impfstoffen können immungeschwächte Personen, einschließlich Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, eine reduzierte Immunantwort auf CAPVAXIVE haben.

### Schutzwirkung

Wie bei jedem Impfstoff schützt eine Impfung mit CAPVAXIVE möglicherweise nicht alle geimpften Personen. Dieser Impfstoff schützt nur gegen die im Impfstoff enthaltenen *Streptococcus-pneumoniae*-Serotypen sowie gegen den kreuzreaktiven Serotyp 15B (siehe Abschnitte 2 und 5.1).

### Natrium

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

### Polysorbat 20

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 20 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

CAPVAXIVE kann gleichzeitig mit einem quadrivalenten Influenza-Impfstoff (Spaltimpfstoff, inaktiviert) verabreicht werden. Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von CAPVAXIVE mit anderen Impfstoffen als Influenza-Impfstoffen vor.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von CAPVAXIVE bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft soll die Anwendung von CAPVAXIVE nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter und den Fetus die möglichen Risiken überwiegt.

### Stillzeit

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

### Fertilität

Es liegen keine Daten am Menschen zur Wirkung von CAPVAXIVE auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien an weiblichen Ratten lassen nicht auf schädliche Auswirkungen schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

CAPVAXIVE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der unter Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ erwähnten unerwünschten Arzneimittelreaktionen könnten jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach einer Impfung mit CAPVAXIVE bei Personen ab 18 Jahren wurden strukturiert erfasst. Die insgesamt am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (52,9 %), Ermüdung/Fatigue (25,3 %), Kopfschmerzen (17,7 %) und Myalgie (10,4 %).

Die Mehrzahl der lokalen und systemischen Nebenwirkungen bei Personen, die CAPVAXIVE erhielten, waren leicht oder mäßig ausgeprägt (basierend auf Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer ( $\leq 3$  Tage); schwere Reaktionen (definiert als ein Ereignis, das normale Alltagsaktivitäten verhindert oder mit einer Größe von  $> 10$  cm) traten bei  $\leq 1,0$  % der Erwachsenen auf (siehe Tabelle 1).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeitskategorien auf den Sicherheitsdaten von CAPVAXIVE, die in 6 klinischen Studien bewertet wurden. Diese Studien wurden in Nord- und Südamerika, Europa, im asiatisch-pazifischen Raum und in Afrika durchgeführt und schlossen 4 914 Personen im Alter von  $> 18$  Jahren mit oder ohne Vorerkrankung ein.

In diesem Abschnitt werden die für alle Altersgruppen gemeldeten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse mit absteigender Häufigkeit und Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

- Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Sehr selten ( $< 1/10\ 000$ )
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen**

| Systemorganklasse                                                     | Nebenwirkung                                                                            | Häufigkeit   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                          | Lymphadenopathie                                                                        | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Immunsystems                                         | Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Bronchospasmus                             | Selten       |
| Erkrankungen des Nervensystems                                        | Kopfschmerzen                                                                           | Sehr häufig  |
|                                                                       | Schwindelgefühl                                                                         | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                               | Übelkeit<br>Diarrhö<br>Erbrechen                                                        | Gelegentlich |
| Skelettmuskulatur-<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen         | Myalgie*                                                                                | Häufig       |
|                                                                       | Arthralgie                                                                              | Gelegentlich |
| Allgemeine<br>Erkrankungen und<br>Beschwerden am<br>Verabreichungsort | Schmerzen an der Injektionsstelle<br>Ermüdung/Fatigue                                   | Sehr häufig  |
|                                                                       | Erythem an der Injektionsstelle*<br>Schwellung an der Injektionsstelle*<br>Fieber       | Häufig       |
|                                                                       | Jucken an der Injektionsstelle<br>Schüttelfrost<br>Blauer Fleck an der Injektionsstelle | Gelegentlich |
|                                                                       |                                                                                         |              |

\* sehr häufig bei Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren

#### Weitere besondere Personengruppen

##### *Sicherheit bei Personen ab 65 Jahren*

Bei Studienteilnehmenden ab 75 Jahren wurde, verglichen mit Studienteilnehmenden im Alter von 65 bis 74 Jahren, eine geringere Häufigkeit von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Es gab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede für andere Nebenwirkungen bei Studienteilnehmenden im Alter von 65 bis 74 Jahren und ab 75 Jahren, die CAPVAXIVE erhielten.

##### *Sicherheit bei Erwachsenen mit HIV-Infektion*

Das Sicherheitsprofil von CAPVAXIVE bei Erwachsenen mit HIV war im Allgemeinen vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil des 15-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV15), gefolgt vom 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) (siehe Abschnitt 5.1).

#### 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

CAPVAXIVE enthält 21 Pneumokokken-Kapselpolysaccharide von *Streptococcus pneumoniae* (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F und 35B), von denen bekannt ist, dass diese zur Pathogenität von Pneumokokken bei Erwachsenen beitragen. Jeder Serotyp der aktivierten Polysaccharide ist jeweils an ein Trägerprotein (CRM<sub>197</sub>) konjugiert und induziert eine Antikörperbildung, die die Opsonisierung, Phagozytose und Abtötung von Pneumokokken zum Schutz vor Pneumokokken-Erkrankungen verbessern. CAPVAXIVE löst eine T-Zell-abhängige Immunantwort aus. Trägerproteinspezifische T-Helferzellen unterstützen die Spezifität, Funktionalität und Reifung Serotyp-spezifischer B-Zellen.

Immunantworten nach einer natürlichen Exposition gegenüber *Streptococcus pneumoniae* oder nach einer Pneumokokken-Impfung können durch die Beurteilung der opsonophagozytischen Aktivität (OPA) bestimmt werden, um funktionale Antikörper zu bewerten, die in der Lage sind, Pneumokokken-Kapselpolysaccharide zu opsonisieren, um sie phagozytischen Zellen zur Aufnahme und anschließenden Abtötung zu präsentieren. Die OPA-Antworten gelten als wichtiger immunologischer Surrogatparameter für den Schutz gegen Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen. Spezifische Schwellenwerte, die bei Erwachsenen mit Immunschutz korrelieren, sind nicht definiert. Es besteht eine positive Korrelation zwischen den OPA-Antworten und den antikapsulären Immunglobulin-G(IgG)-Antworten.

Serotyp-spezifische Immunantworten (OPA und IgG) gegenüber den 21 in CAPVAXIVE enthaltenen Serotypen und dem kreuzreaktiven Serotyp 15B wurden mittels eines validierten Multiplex-Opsonophagocytose-Assays (MOPA) und eines Pneumokokken-Elektrochemilumineszenz-Assays (Pn ECL) gemessen. Der Serotyp 15C repräsentiert die Immunantwort auf das deOAc15B-Polysaccharid, da die Molekülstrukturen von deOAc15B und 15C ähnlich sind.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Erfahrungen aus klinischen Studien bei Personen ab 18 Jahren*

Sechs klinische Phase-3-Studien (Protokoll 003, Protokoll 004, Protokoll 005, Protokoll 006, Protokoll 007 und Protokoll 010), die in Nord- und Südamerika, Europa, dem asiatisch-pazifischen Raum und Afrika durchgeführt wurden, untersuchten die Immunogenität von CAPVAXIVE bei 8 369 Personen ab 18 Jahren, von denen 5 450 CAPVAXIVE erhielten. Die Studienteilnehmenden in den Phase-3-Studien umfassten Erwachsene verschiedener Altersgruppen; annähernd 32 % waren 18 bis 49 Jahre alt, 32 % waren 50 bis 64 Jahre alt, 29 % waren 65 bis 74 Jahre alt und 8 % waren 75 Jahre alt und älter. Von den geimpften Teilnehmenden hatten 14 % zuvor andere Pneumokokken-Impfstoffe erhalten, 33 % hatten Risikofaktoren für eine Pneumokokken-Erkrankung (z. B. Alkoholismus, chronische Herzerkrankung, chronische Lebererkrankung, chronische Lungenerkrankung einschließlich Asthma, Diabetes, Nierenfunktionsstörungen, Rauchen) und annähernd 4 % waren mit HIV infizierte Erwachsene, was ebenfalls mit einem hohen Risiko für eine Pneumokokken-Erkrankung verbunden ist.

In jeder der Studien wurde die Immunogenität anhand der Serotyp-spezifischen OPA und IgG Antworten 1 Monat nach der Impfung beurteilt.

#### *Klinische Studien bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen*

Basierend auf einer vergleichenden Immunogenität wurde die Wirksamkeit von CAPVAXIVE bei Erwachsenen gegen invasive Pneumokokken-Erkrankung und Pneumonie mit einem zugelassenen Pneumokokken-Impfstoff (20-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff [PCV20] und PPSV23) untersucht.

#### *Protokoll 003*

In einer Doppelblindstudie wurden 2 362 Pneumokokken-Impfstoff-naive Personen ab 50 Jahren randomisiert, um entweder CAPVAXIVE oder PCV20 zu erhalten. Die Immunantwort, bewertet nach dem Verhältnis der geometrischen mittleren Titer (GMT) (CAPVAXIVE/PCV20), ist in Tabelle 2 dargestellt.

CAPVAXIVE erfüllte das vordefinierte statistische Kriterium für eine Nichtunterlegenheit gegenüber PCV20 hinsichtlich der 10 Serotypen, die in beiden Impfstoffen enthalten sind, bewertet nach dem Verhältnis der geometrischen mittleren Titer (GMT) (CAPVAXIVE/PCV20). Das Kriterium für eine Nichtunterlegenheit war erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI)  $> 0,5$  betrug. CAPVAXIVE erfüllte das vordefinierte Kriterium für eine Überlegenheit gegenüber PCV20 für alle außer einen (15C) der 11 zusätzlich in CAPVAXIVE enthaltenen Serotypen, bewertet nach dem GMT-Verhältnis (CAPVAXIVE/PCV20). Das statistische Kriterium für eine Überlegenheit war erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI  $> 2,0$  betrug (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Serotyp-spezifische OPA-GMTs bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Personen  $\geq 50$  Jahren (Protokoll 003)**

| Pneumokokken-Serotyp                                         | CAPVAXIVE<br>(N = 1 179) |          | PCV20<br>(N = 1 177) |          | GMT-Verhältnis*<br>(CAPVAXIVE/PCV20)<br>(95%-KI)* |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|----------------------|----------|---------------------------------------------------|
|                                                              | n                        | GMT*     | n                    | GMT*     |                                                   |
| 10 gemeinsame Serotypen <sup>†</sup>                         |                          |          |                      |          |                                                   |
| 3                                                            | 1 154                    | 274,0    | 1 161                | 176,7    | 1,55 (1,40; 1,72)                                 |
| 6A                                                           | 1 148                    | 2 302,0  | 1 153                | 2 972,5  | 0,77 (0,68; 0,88)                                 |
| 7F                                                           | 1 152                    | 3 637,4  | 1 158                | 3 429,9  | 1,06 (0,95; 1,18)                                 |
| 8                                                            | 1 155                    | 2 501,3  | 1 158                | 1 811,1  | 1,38 (1,25; 1,53)                                 |
| 10A                                                          | 1 161                    | 3 893,4  | 1 159                | 4 678,0  | 0,83 (0,75; 0,93)                                 |
| 11A                                                          | 1 145                    | 3 232,6  | 1 150                | 2 092,8  | 1,54 (1,39; 1,72)                                 |
| 12F                                                          | 1 160                    | 2 641,2  | 1 161                | 2 499,6  | 1,06 (0,92; 1,21)                                 |
| 19A                                                          | 1 159                    | 2 136,1  | 1 162                | 2 871,8  | 0,76 (0,69; 0,84)                                 |
| 22F                                                          | 1 147                    | 3 874,5  | 1 154                | 4 770,1  | 0,81 (0,72; 0,92)                                 |
| 33F                                                          | 1 154                    | 13 558,9 | 1 157                | 11 742,1 | 1,15 (1,01; 1,32)                                 |
| 11 zusätzlich in CAPVAXIVE enthaltene Serotypen <sup>‡</sup> |                          |          |                      |          |                                                   |
| 9N                                                           | 1 147                    | 7 470,7  | 1 150                | 1 640,4  | 4,55 (4,12; 5,04)                                 |
| 15A                                                          | 1 107                    | 5 237,2  | 1 102                | 1 589,0  | 3,30 (2,91; 3,74)                                 |
| 15C                                                          | 1 153                    | 4 216,2  | 1 158                | 2 072,3  | 2,03 (1,77; 2,34)                                 |
| 16F                                                          | 1 151                    | 4 868,2  | 1 153                | 846,3    | 5,75 (5,16; 6,41)                                 |
| 17F                                                          | 1 148                    | 7 764,9  | 1 156                | 460,4    | 16,86 (14,90; 19,09)                              |
| 20A                                                          | 1 161                    | 6 099,2  | 1 155                | 631,1    | 9,66 (8,66; 10,79)                                |
| 23A                                                          | 1 132                    | 3 737,2  | 1 104                | 461,5    | 8,10 (6,86; 9,55)                                 |
| 23B                                                          | 1 160                    | 1 082,5  | 1 160                | 107,3    | 10,09 (8,48; 12,00)                               |
| 24F                                                          | 1 153                    | 2 728,6  | 1 130                | 70,5     | 38,71 (33,87; 44,25)                              |
| 31                                                           | 1 153                    | 3 132,5  | 1 154                | 144,4    | 21,69 (18,68; 25,18)                              |
| 35B                                                          | 1 153                    | 8 527,8  | 1 159                | 1 383,0  | 6,17 (5,59; 6,80)                                 |
| Kreuzreaktiver Serotyp                                       |                          |          |                      |          |                                                   |
| 15B                                                          | 1 140                    | 4 400,6  | 1 141                | 4 640,0  | 0,95 (0,84; 1,07)                                 |

\* GMTs, GMT-Verhältnis und 95%-KI wurden anhand eines eingeschränkten Longitudinal-Datenanalysemodells geschätzt.

<sup>†</sup> Das Kriterium für eine Nichtunterlegenheit war erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (CAPVAXIVE/PCV20)  $> 0,5$  betrug.

<sup>‡</sup> Das Kriterium für eine Überlegenheit war erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (CAPVAXIVE/PCV20)  $> 2,0$  betrug.

N = Anzahl der randomisierten und geimpften Personen; n = Anzahl der Personen, die zur Analyse beigetragen haben.

CAPVAXIVE erfüllte das Kriterium für eine Überlegenheit gegenüber PCV20 für 10 der 11 zusätzlich in CAPVAXIVE enthaltenen Serotypen (außer 15C), bewertet nach dem Anteil an Personen, die vom Zeitpunkt vor der Impfung bis 1 Monat nach der Impfung einen  $\geq 4$ -fachen Anstieg der OPA-Antworten erreichten. Das Kriterium für eine Überlegenheit war definiert als Unterschied zwischen CAPVAXIVE und PCV20 von  $> 10$  Prozentpunkten.

#### *Immunobridging bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren*

In einer Doppelblindstudie wurden Pneumokokken-Impfstoff-naive Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten CAPVAXIVE (N = 200) oder PCV20 (N = 100). Die Gruppe im Alter von 18 bis 49 Jahren, die CAPVAXIVE erhielt (N = 200), wurde mit der Gruppe im Alter von 50 bis 64 Jahren (N = 589) verglichen, die ebenfalls CAPVAXIVE erhalten hatte, um die OPA-Antworten zu untersuchen.



Für CAPVAXIVE konnte ein erfolgreiches Immunobridging der Serotyp-spezifischen Immunantworten für jeden der 21 Impfstoff-Serotypen bei Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren gegenüber Personen im Alter von 50 bis 64 Jahren gezeigt werden, da die Untergrenze des zweiseitigen 95%-KI für das GMT-Verhältnis für jeden Serotyp  $> 0,5$  betrug (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Vergleich der Serotyp-spezifischen OPA-GMTs bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Personen im Alter von 18-49 Jahren und 50-64 Jahren, die CAPVAXIVE erhalten haben (Protokoll 003)**

| Pneumokokken-Serotyp | 18-49 Jahre<br>(N = 200) |          | 50-64 Jahre<br>(N = 589) |          | GMT-Verhältnis* <sup>†</sup><br>(18-49 Jahre/50-64 Jahre)<br>(95%-KI)* |
|----------------------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------|
|                      | n                        | GMT      | n                        | GMT      |                                                                        |
| 3                    | 194                      | 308,6    | 572                      | 282,7    | 1,09 (0,90; 1,33)                                                      |
| 6A                   | 196                      | 5 289,6  | 569                      | 2 572,9  | 2,06 (1,61; 2,62)                                                      |
| 7F                   | 198                      | 6 447,2  | 571                      | 4 278,8  | 1,51 (1,23; 1,84)                                                      |
| 8                    | 197                      | 4 516,0  | 571                      | 3 004,7  | 1,50 (1,26; 1,79)                                                      |
| 9N                   | 197                      | 17 283,2 | 570                      | 8 791,4  | 1,97 (1,59; 2,43)                                                      |
| 10A                  | 197                      | 6 808,1  | 575                      | 4 382,6  | 1,55 (1,26; 1,92)                                                      |
| 11A                  | 196                      | 5 871,6  | 564                      | 3 785,8  | 1,55 (1,26; 1,91)                                                      |
| 12F                  | 196                      | 6 150,4  | 574                      | 3 561,2  | 1,73 (1,37; 2,17)                                                      |
| 15A                  | 184                      | 11 319,2 | 550                      | 5 901,2  | 1,92 (1,55; 2,37)                                                      |
| 15C                  | 195                      | 10 194,0 | 570                      | 5 708,0  | 1,79 (1,36; 2,35)                                                      |
| 16F                  | 193                      | 8 877,0  | 571                      | 5 720,0  | 1,55 (1,26; 1,91)                                                      |
| 17F                  | 194                      | 16 070,6 | 568                      | 10 068,0 | 1,60 (1,26; 2,02)                                                      |
| 19A                  | 198                      | 2 773,2  | 574                      | 2 374,6  | 1,17 (0,97; 1,40)                                                      |
| 20A                  | 197                      | 13 150,0 | 575                      | 7 562,7  | 1,74 (1,39; 2,18)                                                      |
| 22F                  | 198                      | 9 299,6  | 568                      | 4 683,6  | 1,99 (1,58; 2,49)                                                      |
| 23A                  | 192                      | 8 848,7  | 561                      | 4 739,5  | 1,87 (1,43; 2,44)                                                      |
| 23B                  | 198                      | 2 140,1  | 575                      | 1 420,0  | 1,51 (1,11; 2,04)                                                      |
| 24F                  | 197                      | 4 137,6  | 570                      | 3 047,2  | 1,36 (1,10; 1,67)                                                      |
| 31                   | 195                      | 8 005,6  | 570                      | 3 820,7  | 2,10 (1,63; 2,69)                                                      |
| 33F                  | 197                      | 34 805,5 | 570                      | 17 607,4 | 1,98 (1,52; 2,57)                                                      |
| 35B                  | 198                      | 13 933,4 | 573                      | 9 053,9  | 1,54 (1,26; 1,87)                                                      |

\* GMTs, GMT-Verhältnis und 95%-KI wurden anhand eines Longitudinal-Datenanalysemodells geschätzt.

<sup>†</sup> Eine Schlussfolgerung zum Immunobridging basierte auf der Untergrenze des 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (18 - 49 Jahre / 50 - 64 Jahre) von  $> 0,5$ .

N = Anzahl der randomisierten und geimpften Personen; n = Anzahl der Personen, die zur Analyse beigetragen haben.

#### Protokoll 010

In einer Doppelblindstudie wurden 1 484 Pneumokokken-Impfstoff-naive Personen ab 50 Jahren randomisiert, um entweder CAPVAXIVE oder PPSV23 zu erhalten; 46 % der Teilnehmenden waren 50 bis 64 Jahre alt, 54 % waren 65 Jahre alt und älter und 10 % waren 75 Jahre alt und älter. Die Immunantwort, bewertet nach dem GMT-Verhältnis (CAPVAXIVE/PPSV23), ist in Tabelle 4 dargestellt.

CAPVAXIVE erfüllte das vordefinierte statistische Kriterium für eine Nichtunterlegenheit gegenüber PPSV23 hinsichtlich der 12 Serotypen, die in beiden Impfstoffen enthalten sind, bewertet nach dem GMT-Verhältnis (CAPVAXIVE/PPSV23). Das Kriterium für eine Nichtunterlegenheit war erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI  $> 0,5$  betrug. CAPVAXIVE erfüllte das vordefinierte Kriterium für eine Überlegenheit gegenüber PPSV23 für die 9 zusätzlich in CAPVAXIVE enthaltenen Serotypen, bewertet nach dem GMT-Verhältnis (CAPVAXIVE/PPSV23). Das statistische Kriterium für eine Überlegenheit war erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI  $> 2,0$  betrug (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Serotyp-spezifische OPA-GMTs bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Personen  $\geq 50$  Jahre (Protokoll 010)**

| Pneumokokken-<br>Serotyp                                    | CAPVAXIVE<br>(N = 739) |          | PPSV23<br>(N = 741) |          | GMT-Verhältnis*<br>(CAPVAXIVE/PPSV23)<br>(95%-KI)* |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|----------|---------------------|----------|----------------------------------------------------|
|                                                             | n                      | GMT*     | n                   | GMT*     |                                                    |
| 12 gemeinsame Serotypen <sup>†</sup>                        |                        |          |                     |          |                                                    |
| 3                                                           | 725                    | 230,4    | 729                 | 211,5    | 1,09 (0,96; 1,23)                                  |
| 7F                                                          | 729                    | 4 876,7  | 732                 | 3 314,6  | 1,47 (1,29; 1,68)                                  |
| 8                                                           | 730                    | 3 379,6  | 733                 | 2 882,1  | 1,17 (1,04; 1,32)                                  |
| 9N                                                          | 728                    | 7 346,6  | 729                 | 6 545,9  | 1,12 (1,00; 1,26)                                  |
| 10A                                                         | 725                    | 4 382,9  | 726                 | 2 818,7  | 1,55 (1,37; 1,77)                                  |
| 11A                                                         | 728                    | 3 711,1  | 729                 | 1 809,7  | 2,05 (1,82; 2,31)                                  |
| 12F                                                         | 728                    | 3 031,8  | 732                 | 1 854,9  | 1,63 (1,40; 1,90)                                  |
| 17F                                                         | 722                    | 8 215,7  | 730                 | 4 060,5  | 2,02 (1,77; 2,31)                                  |
| 19A                                                         | 731                    | 2 670,0  | 732                 | 1 879,9  | 1,42 (1,26; 1,60)                                  |
| 20A                                                         | 730                    | 6 966,1  | 733                 | 4 208,4  | 1,66 (1,46; 1,88)                                  |
| 22F                                                         | 725                    | 4 724,1  | 728                 | 3 084,9  | 1,53 (1,34; 1,75)                                  |
| 33F                                                         | 727                    | 15 497,3 | 731                 | 17 483,0 | 0,89 (0,76; 1,04)                                  |
| 9 zusätzlich in CAPVAXIVE enthaltene Serotypen <sup>‡</sup> |                        |          |                     |          |                                                    |
| 6A                                                          | 729                    | 3 193,9  | 730                 | 964,0    | 3,31 (2,84; 3,87)                                  |
| 15A                                                         | 715                    | 6 746,5  | 703                 | 1 462,1  | 4,61 (3,99; 5,33)                                  |
| 15C                                                         | 729                    | 7 604,8  | 730                 | 2 605,0  | 2,92 (2,50; 3,42)                                  |
| 16F                                                         | 726                    | 6 675,4  | 723                 | 1 482,2  | 4,50 (3,99; 5,09)                                  |
| 23A                                                         | 711                    | 4 804,2  | 690                 | 837,2    | 5,74 (4,81; 6,85)                                  |
| 23B                                                         | 730                    | 2 252,6  | 726                 | 137,2    | 16,42 (13,46; 20,03)                               |
| 24F                                                         | 723                    | 4 568,0  | 705                 | 1 346,7  | 3,39 (2,97; 3,87)                                  |
| 31                                                          | 730                    | 5 040,7  | 731                 | 423,9    | 11,89 (10,16; 13,91)                               |
| 35B                                                         | 728                    | 10 707,5 | 732                 | 1 735,0  | 6,17 (5,54; 6,87)                                  |
| Kreuzreaktiver Serotyp                                      |                        |          |                     |          |                                                    |
| 15B                                                         | 716                    | 5 157,3  | 727                 | 3 243,2  | 1,59 (1,37; 1,85)                                  |

\* GMTs, GMT-Verhältnis und 95%-KI wurden anhand eines eingeschränkten Longitudinal-Datenanalysemodells geschätzt.

<sup>†</sup> Das Kriterium für eine Nichtunterlegenheit war erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (CAPVAXIVE/PPSV23)  $> 0,5$  betrug.

<sup>‡</sup> Das Kriterium für eine Überlegenheit war erfüllt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (CAPVAXIVE/PPSV23)  $> 2,0$  betrug.

N = Anzahl der randomisierten und geimpften Personen; n = Anzahl der Personen, die zur Analyse beigetragen haben.

CAPVAXIVE erfüllte das Kriterium für eine Überlegenheit gegenüber PPSV23 für 8 der 9 zusätzlich in CAPVAXIVE enthaltenen Serotypen (außer 15C), bewertet nach dem Anteil an Personen, die vom Zeitpunkt vor der Impfung bis 1 Monat nach der Impfung einen  $\geq 4$ -fachen Anstieg der OPA-Antworten erreichten. Das Kriterium für eine Überlegenheit war definiert als Unterschied zwischen CAPVAXIVE und PPSV23 von  $> 10$  Prozentpunkten.

#### Klinische Studien bei Erwachsenen mit vorheriger Pneumokokken-Impfung

##### *Protokoll 006*

In einer deskriptiven Phase-3-Studie wurden Personen im Alter von  $\geq 50$  Jahren rekrutiert, die mindestens ein Jahr vor Einschluss in die Studie mit einem anderen Pneumokokken-Impfstoff geimpft worden waren. Die Teilnehmenden wurden randomisiert, um entweder CAPVAXIVE oder einen anderen Pneumokokken-Impfstoff zu erhalten.

Über alle 3 Kohorten hinweg war CAPVAXIVE immunogen für alle 21 im Impfstoff enthaltenen Serotypen, wie durch Serotyp-spezifischen OPA-GMTs ermittelt wurde. Die OPA-GMTs waren für die gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar zwischen den beiden Impfgruppen und höher in der CAPVAXIVE-Gruppe für die zusätzlichen Serotypen, die nur in CAPVAXIVE enthalten sind.

## Besonderen Personengruppen

### *HIV-infizierte Erwachsene*

#### Protokoll 007

In einer Doppelblindstudie wurden 313 Erwachsene mit HIV, mit oder ohne Pneumokokken-Impfung in der Vorgeschichte, im Verhältnis 1:1 randomisiert. Sie erhielten entweder CAPVAXIVE gefolgt von Placebo 8 Wochen später oder PCV15 gefolgt von PPSV23 (PCV15+PPSV23) 8 Wochen später. Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung hatten von den geimpften Studienteilnehmenden 6,7 % CD4+-T-Zellzahlen von  $\geq 50$  bis  $< 350$  Zellen/ $\mu$ l, 18,6 % CD4+-T-Zellzahlen von  $\geq 350$  bis  $< 500$  Zellen/ $\mu$ l und 74,7 % CD4+-T-Zellzahlen von  $\geq 500$  Zellen/ $\mu$ l; 83 % hatten eine nicht nachweisbare HIV-Viruslast ( $< 20$  Kopien/ml).

CAPVAXIVE war für alle 21 im Impfstoff enthaltenen Serotypen immunogen, wie 1 Monat nach der Impfung mit CAPVAXIVE durch Serotyp-spezifische OPA-GMTs ermittelt wurde. CAPVAXIVE löste Immunantworten aus, die im Allgemeinen mit PCV15+PPSV23 für die 13 gemeinsamen Serotypen vergleichbar waren und die für die in CAPVAXIVE enthaltenen 8 zusätzlichen Serotypen höher waren, wie durch OPA-GMTs 1 Monat nach der Impfung mit CAPVAXIVE und 1 Monat nach der Impfung mit PCV15+PPSV23 ermittelt wurde.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CAPVAXIVE eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von Erkrankungen, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten aus nicht-klinischen Studien keine Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid (NaCl)  
Histidin  
Polysorbat 20 (E 432)  
Salzsäure (HCl; zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

CAPVAXIVE sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so bald wie möglich angewendet werden.

Stabilitätsdaten zeigen, dass CAPVAXIVE bei Temperaturen bis 25 °C für 96 Stunden stabil ist. Am Ende dieses Zeitraums sollte CAPVAXIVE entweder verwendet oder verworfen werden. Diese Information soll medizinischem Fachpersonal lediglich für den Fall temporärer Temperaturabweichungen Hilfestellung geben.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Lösung in einer Einzeldosis-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen (Bromobutyl-Gummi) und einer Verschlusskappe (Styrol-Butadien- oder Isopren-Bromobutyl-Gummi).

Packungsgrößen von 1 oder 10 Fertigspritzen, entweder ohne Nadeln, mit jeweils 1 beige packten Nadel oder mit 2 beige packten Nadeln pro Fertigspritze.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

- Der Impfstoff sollte wie geliefert verwendet werden.
- Die Lösung ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Der Impfstoff muss entsorgt werden, wenn Partikel vorhanden sind und/oder wenn er verfärbt erscheint.
- Eine Nadel mit Luer-Lock-System wird befestigt, indem sie im Uhrzeigersinn gedreht wird, bis sie sicher auf der Spritze sitzt.
- CAPVAXIVE ist nur durch eine intramuskuläre Injektion zu verabreichen. Dieser Impfstoff sollte bei Erwachsenen bevorzugt in den Deltamuskel des Oberarms gegeben werden, wobei darauf zu achten ist, dass keine Injektion in oder in die Nähe von Nerven und Blutgefäßen erfolgt.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/25/1913/001  
EU/1/25/1913/002  
EU/1/25/1913/003  
EU/1/25/1913/004  
EU/1/25/1913/005  
EU/1/25/1913/006

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. März 2025

**10. STAND DER INFORMATION**

06.2025

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

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