

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apexxnar zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (20-walentna, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

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

¹skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ (około 51 µg na dawkę)

²adsorbowany na fosforanie glinu (0,125 mg glinu na dawkę)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Szczepionka jest jednorodną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodparnianie osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

Informacje dotyczące ochrony przeciw określonym serotypom pneumokokowym zamieszczono w punktach 4.4 i 5.1.

Szczepionkę Apexxnar należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku 18 lat i starsze

Szczepionkę Apexxnar należy podawać w pojedynczej dawce osobom w wieku 18 lat i starszym.

Nie ustalono konieczności ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Apexxnar.

Brak danych dotyczących kolejnego szczepienia innymi szczepionkami przeciw pneumokokom lub dawką przypominającą szczepionki Apexxnar. Z doświadczeń klinicznych związanych ze szczepionką Prevenar 13 (skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom zawierającą 13 koniugatów polisacharydów, które znajdują się również w szczepionce Apexxnar) wynika, że jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom [Pneumovax 23 (PPSV23)] uważa się za uzasadnione, szczepionkę Apexxnar należy podać jako pierwszą (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Apexxnar u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Apexxnar w szczególnych grupach pacjentów.

Dostępne są tylko ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Prevenar 13 (skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom zawierającej 13 koniugatów polisacharydów, które znajdują się również w szczepionce Apexxnar) u dorosłych z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami, tj. u osób z obniżoną odpornością lub po przeszczepieniu szpiku kostnego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Na podstawie tych danych zalecono następujący schemat dawkowania dla szczepionki Prevenar 13:

- Osobom z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami (np. osobom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub zakażonym wirusem HIV), w tym wcześniej zaszczepionym co najmniej 1 dawką szczepionki PPSV23, zalecano podanie co najmniej 1 dawki szczepionki Prevenar 13.
- U osób po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) zalecany cykl szczepienia obejmował cztery dawki szczepionki Prevenar 13, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl składał się z trzech dawek, przy czym pierwszą dawkę podawano po 3–6 miesiącach od HSCT, a odstępy między kolejnymi dawkami wynosiły co najmniej 1 miesiąc. Dawka przypominająca była zalecana po upływie 6 miesięcy od trzeciej dawki (patrz punkt 5.1).

Patrz również punkty 4.4 i 5.1.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania domięśniowego.

Jedną dawkę (0,5 ml) szczepionki Apexxnar należy podać domięśniowo, najlepiej w mięsień naramienny, z zachowaniem ostrożności, aby nie wstrzyknąć do nerwów i naczyń krwionośnych lub w ich pobliżu.

Instrukcja dotycząca przygotowania szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na toksoid błonicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionki Apexxnar nie wolno podawać donaczyniowo.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Choroba współistniejąca

Podanie szczepionki należy odroczyć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z wysoką gorączką lub ostrą infekcją. Występowanie łagodnej infekcji o łagodnym nasileniu nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Osobom z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia krwi szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności, gdyż po podaniu domięśniowym może wystąpić krwawienie.

Ryzyko krwawienia u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi należy dokładnie ocenić przed podaniem domięśniowym jakiegokolwiek szczepionki, a gdy potencjalne korzyści ze szczepienia wyraźnie przewyższają ryzyko, należy rozważyć podanie podskórne.

Ochrona przed chorobą pneumokokową

Szczepionka Apexxnar zapewnia ochronę wyłącznie przed serotypami *Streptococcus pneumoniae* zawartymi w szczepionce, i nie chroni przed innymi drobnoustrojami wywołującymi chorobę inwazyjną lub zapalenie płuc. Jak każda szczepionka, Apexxnar może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym osobom ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową lub zapaleniem płuc. Aby uzyskać aktualne dane epidemiologiczne dla danego kraju, należy zwrócić się do właściwej instytucji krajowej.

Osoby z obniżoną odpornością

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki Apexxnar w grupach pacjentów z obniżoną odpornością nie są dostępne. W związku z tym szczepienie u takich osób należy rozpatrywać indywidualnie, w zależności od przypadku.

Z doświadczeń związanych ze szczepionkami przeciw pneumokokom wynika, że u niektórych osób z zaburzeniami odporności produkt Apexxnar może wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną.

U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną z powodu leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub z innych przyczyn może nastąpić zmniejszenie produkcji przeciwciał w odpowiedzi na czynne uodpornienie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki Prevenar 13 (skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom zawierającej 13 koniugatów polisacharydów, które znajdują się również w szczepionce Apexxnar) pochodzą od ograniczonej liczby osób zakażonych wirusem HIV lub osób po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Formalne kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) zostało spełnione we wszystkich badanych grupach wiekowych u osób dorosłych, chociaż dla większości serotypów średnie geometryczne mian były liczbowo mniejsze po zastosowaniu szczepionki Apexxnar niż po zastosowaniu szczepionki Prevenar 13 (patrz punkt 5.1). Jednakże znaczenie kliniczne tej obserwacji dla osób z obniżoną odpornością jest nieznane.

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Apexxnar można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (QIV; antygen powierzchniowy) inaktywowaną, z adiuwantem. U pacjentów z chorobami współistniejącymi, które wiążą się z wysokim ryzykiem rozwoju zagrażającej życiu choroby pneumokokowej, można rozważyć podanie szczepionek QIV i Apexxnar oddzielnie (np. w odstępie około 4 tygodni). W randomizowanym badaniu klinicznym (B7471004), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym wzięły udział osoby dorosłe w wieku 65 lat i starsze, uzyskane odpowiedzi immunologiczne formalnie nie były gorsze, jednakże liczbowo niższe miana obserwowano dla wszystkich serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce Apexxnar u pacjentów, którzy otrzymali tę szczepionkę jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (QIV; antygen powierzchniowy), inaktywowaną, z adiuwantem, niż u pacjentów, którym szczepionkę Apexxnar podano osobno. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Szczepionkę Apexxnar można podawać jednocześnie ze szczepionką mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami).

Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Apexxnar z innymi szczepionkami.

Różne szczepionki do wstrzykiwań należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Nie mieszać szczepionki Apexxnar z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki Apexxnar u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego jej wpływu na reprodukcję.

Podanie szczepionki Apexxnar kobietom w ciąży należy rozważać wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści ze szczepienia przewyższają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka Apexxnar przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu szczepionki Apexxnar na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Apexxnar nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn – jednak niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Uczestnicy badań w wieku 18 lat i starsi

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Apexxnar oceniono w sześciu badaniach klinicznych (dwóch fazy I, jednym fazy II i trzech fazy III), w których wzięło udział 4552 uczestników w wieku 18 lat i starszych oraz 2496 uczestników w grupach kontrolnych.

W badaniach fazy III 4263 uczestników otrzymało szczepionkę Apexxnar. Liczba ta obejmowała 1798 uczestników w wieku od 18 do 49 lat, 334 uczestników w wieku od 50 do 59 lat i 2131 uczestników w wieku 60 lat i starszych (1138 w wieku 65 lat i starszych). Spośród uczestników, którzy otrzymali szczepionkę Apexxnar w badaniach klinicznych fazy III, 3639 nie było poddanych wcześniej szczepieniu przeciw pneumokokom, 253 otrzymało wcześniej szczepionkę Pneumovax 23 [polisacharydową szczepionkę przeciw pneumokokom (23-walentną), PPSV23] (od ≥ 1 do ≤ 5 lat przed włączeniem do badania), 246 otrzymało wcześniej tylko Prevenar 13 (≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania), a 125 otrzymało wcześniej Prevenar 13, a następnie PPSV23 (dawka PPSV23 ≥ 1 rok przed włączeniem do badania).

Uczestników biorących udział w badaniu fazy III – B7471007 (badanie główne 1007) – oceniano pod kątem działań niepożądanych przez miesiąc po szczepieniu oraz pod kątem ciężkich działań niepożądanych przez 6 miesięcy po szczepieniu. W badaniu tym wzięło udział 447 uczestników w wieku od 18 do 49 lat, 445 w wieku od 50 do 59 lat, 1985 w wieku od 60 do 64 lat, 624 w wieku od 65 do 69 lat, 319 w wieku od 70 do 79 lat i 69 w wieku ≥ 80 lat.

U uczestników w wieku od 18 do 49 lat biorących udział w badaniu 1007 i badaniu fazy III - B7471008 (Badanie dotyczące spójności serii 1008) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (79,2%), ból mięśni (62,9%), zmęczenie (46,7%), ból głowy (36,7%) oraz ból stawów (16,2%). U uczestników w wieku od 50 do 59 lat w badaniu 1007 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (72,5%), ból mięśni (49,8%), zmęczenie (39,3%), ból głowy (32,3%) i ból stawów (15,4%). U uczestników w wieku ≥ 60 lat w badaniu 1007 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (55,4%), ból mięśni (39,1%),

zmęczenie (30,2%), ból głowy (21,5%) i ból stawów (12,6%). Działania te miały na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu.

W badaniu fazy III - B7471006 (badanie 1006) oceniano szczepionkę Apexxnar podawaną uczestnikom w wieku ≥ 65 lat z różnym wcześniejszym statusem szczepienia przeciw pneumokokom (wcześniej otrzymali szczepionkę PPSV23, Prevenar 13 lub Prevenar 13, a następnie PPSV23).

W badaniu tym najczęściej zgłaszane działania niepożądane występowały z podobną częstością do tych opisanych dla uczestników w wieku ≥ 60 lat w badaniu 1007, z nieznacznie wyższą częstością występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia (61,2%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13 oraz bólu stawów (16,8%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13, a następnie PPSV23.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono tabele z zestawieniem działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych fazy III oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych

Ponieważ szczepionka Apexxnar zawiera również 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka Prevenar 13, działania niepożądane zidentyfikowane dla szczepionki Prevenar 13 zostały przyjęte również dla szczepionki Apexxnar. Zgłaszane podczas badań klinicznych fazy III reakcje niepożądane związane z podaniem szczepionki Apexxnar przedstawiono w tabeli 1. Zostały one wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością tych działań, reakcji miejscowych lub zdarzeń ogólnoustrojowych po szczepieniu w dowolnej grupie otrzymującej szczepionkę Apexxnar. W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa szczepionki Apexxnar był podobny do profilu bezpieczeństwa szczepionki Prevenar 13. Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych, w porównaniu ze szczepionką Prevenar 13.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, według zmniejszającej się częstości i nasilenia. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych szczepionki Apexxnar

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zmniejszenie łaknienia ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			Biegunka ^a Nudności Wymioty ^a	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka ^a Obrzęk naczynioruchowy	

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych szczepionki Apexxnar

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból mięśni			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból/tkliwość w miejscu podania szczepionki Zmęczenie	Stwardnienie/obrzęk w miejscu podania szczepionki ^a Rumień w miejscu podania szczepionki ^a Gorączka	Świąd w miejscu podania szczepionki Limfadenopatia Pokrzywka w miejscu podania szczepionki Dreszcze ^a	Ograniczony zakres ruchów ramienia ^a

a. Działanie zgłaszane w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 13 z częstością występowania określaną jako „bardzo często” ($\geq 1/10$). „Zmniejszenie łaknienia” i „ograniczony zakres ruchu ramienia” nie były zgłaszane w badaniach klinicznych fazy III dotyczących stosowania szczepionki Apexxnar u dorosłych, dlatego częstość tego działania niepożądanego jest „nieznana”.

Bezpieczeństwo u dorosłych przy jednoczesnym podawaniu szczepionek

Gdy szczepionkę Apexxnar podawano dorosłym w wieku ≥ 65 lat razem z trzecią (przypominającą) dawką szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami), ogólny profil tolerancji przypominał ten dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) podawanej oddzielnie. Stwierdzono kilka różnic w profilu bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaniem tylko szczepionki Apexxnar. W badaniu fazy III o numerze B7471026 (badanie 1026), przy jednoczesnym podawaniu obu szczepionek, zgłaszano z częstością występowania „bardzo często”, gorączkę (13,0%) i dreszcze (26,5%). W grupie otrzymującej obie szczepionki zgłoszono także jeden przypadek zawrotów głowy (0,5%).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki do obrotu

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych w okresie po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu, które mogą również wystąpić po podaniu szczepionki Apexxnar. Doświadczenia kliniczne po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu dotyczą również szczepionki Apexxnar, gdyż wszystkie składniki szczepionki Apexxnar (konjugaty polisacharydów i substancje pomocnicze) są takie same jak w szczepionce Prevenar 13. Działania te pochodzą ze zgłoszeń dobrowolnych w populacji o nieokreślonej wielkości. W związku z tym nie można wiarygodnie oszacować ich częstości ani ustalić dla wszystkich działań związku przyczynowo-skutkowego z ekspozycją na szczepionkę.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna, w tym wstrząs
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie skóry w miejscu podania szczepionki

Działania niepożądane pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu, dlatego ich częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych i jest uznana jako „nieznana”.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów w badaniach szczepionki Prevenar 13

U uczestników w wieku ≥ 18 lat zakażonych wirusem HIV częstość występowania działań niepożądanych była podobna do przedstawionych w Tabeli 1, z wyjątkiem gorączki (od 5% do 18%) i wymiotów (od 8% do 12%), które występowały bardzo często, oraz nudności (od $< 1\%$ do 3%), które występowały często.

U uczestników w wieku ≥ 18 lat po HSCT częstość występowania działań niepożądanych była podobna do wymienionych w Tabeli 1, z wyjątkiem gorączki (od 4% do 15%) oraz wymiotów (od 6% do 21%) i biegunki (od 25% do 36%), które występowały bardzo często.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie szczepionki Apexxnar jest mało prawdopodobne, ponieważ jest w postaci ampulko-strzykawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw pneumokokom; kod ATC: J07AL02

Mechanizm działania

Szczepionka Apexxnar zawiera 20 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych, przy czym wszystkie skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, które modyfikuje immunologiczną odpowiedź na polisacharyd z odpowiedzi niezależnej od limfocytów T na odpowiedź od nich zależną. Odpowiedź zależna od limfocytów T prowadzi zarówno do wzmożonej odpowiedzi przeciwciał, jak i do wytwarzania limfocytów B pamięci, co pozwala na anamnesticzną (wtórną) odpowiedź po ponownej ekspozycji na bakterie.

Immunizacja szczepionką Apexxnar indukuje produkcję przeciwciał w surowicy oraz pamięć immunologiczną przeciw serotypom zawartym w szczepionce. U osób dorosłych stężenia przeciwciał krążących, które korelują z ochroną przed chorobą pneumokokową, nie zostały dokładnie określone.

Skuteczność kliniczna

Nie przeprowadzono badań skuteczności szczepionki Apexxnar.

Dane dotyczące immunogenności

Badania kliniczne dotyczące stosowania szczepionki Apexxnar u osób dorosłych

W Stanach Zjednoczonych i Szwecji przeprowadzono trzy badania kliniczne fazy III – B7471006, B7471007 i B7471008 (badanie 1006, badanie 1007 i badanie 1008) – oceniające immunogenność szczepionki Apexxnar u dorosłych w różnych grupach wiekowych oraz u uczestników, którzy nie otrzymali wcześniej szczepionki przeciw pneumokokom lub byli wcześniej zaszczepieni szczepionką Prevenar 13, PPSV23 lub obydwiema szczepionkami.

W każdym badaniu wzięli udział zdrowi uczestnicy lub immunokompetentni ze stabilnymi chorobami współistniejącymi, w tym przewlekłą chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą płuc, zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, przewlekłą chorobą wątroby, oraz z zachowaniami ryzykownymi i szkodliwymi dla zdrowia (np. palenie tytoniu), o których wiadomo, że zwiększają ryzyko ciężkiego pneumokokowego zapalenia płuc i IChP. W badaniu głównym (badanie 1007) powyższe czynniki ryzyka zidentyfikowano u 34% uczestników w wieku 60 lat i starszych, 32% w wieku od 50 do 59 lat oraz u 26% w wieku od 18 do 49 lat. Stabilny stan chorobowy zdefiniowano jako stan chorobowy niewymagający znaczącej zmiany sposobu leczenia w ciągu ostatnich 6 tygodni (to znaczy zmiany na nową kategorię leczenia z powodu zaostrzenia choroby) lub hospitalizacji wskutek nasilenia choroby w ciągu 12 tygodni przed podaniem badanej szczepionki.

W każdym badaniu odpowiedzi immunologiczne indukowane przez szczepionkę Apexxnar i kontrolne szczepionki przeciw pneumokokom oceniano za pomocą oznaczenia aktywności opsonofagocytarnej (ang. *opsonophagocytic activity*, OPA). Testy OPA służą do oznaczania funkcjonalnych przeciwciał przeciw *S. pneumoniae*.

Porównanie odpowiedzi immunologicznych po podaniu szczepionek Apexxnar, Prevenar 13 i PPSV23

W randomizowanym badaniu klinicznym typu *non-inferiority* dotyczącym stosowania szczepionki Apexxnar (badanie główne 1007), prowadzonym w Stanach Zjednoczonych i Szwecji metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek, uczestnicy w wieku 18 lat i starsi, którzy nie otrzymali wcześniej szczepionki przeciw pneumokokom, przydzielono do 1 z 3 grup na podstawie ich wieku w momencie włączenia do badania (od 18 do 49 lat, od 50 do 59 lat i ≥ 60 lat), a następnie zrandomizowano do grupy otrzymującej szczepionkę Apexxnar lub do grupy kontrolnej. Uczestników w wieku 60 lat i starszych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej szczepionkę Apexxnar ($n = 1507$), miesiąc później otrzymującej placebo w postaci soli fizjologicznej lub szczepionkę Prevenar 13 ($n = 1490$), a po kolejnym miesiącu szczepionkę PPSV23. Uczestników w wieku od 18 do 49 lat i od 50 do 59 lat losowo przydzielono (w stosunku 3:1) do grupy otrzymującej dawkę szczepionki Apexxnar (grupa od 18 do 49 lat: $n = 335$; grupa od 50 do 59 lat: $n = 334$) lub szczepionki Prevenar 13 (grupa od 18 do 49 lat: $n = 112$; grupa od 50 do 59 lat: $n = 111$).

Swoiste dla serotypu średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titres*) w teście OPA mierzono przed pierwszym szczepieniem i miesiąc po każdym szczepieniu. Kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) odpowiedzi immunologicznych, czyli średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście OPA miesiąc po szczepieniu szczepionką Apexxnar lub szczepionką kontrolną dla danego serotypu, zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPSV23) dla tego serotypu była większa niż 0,5.

Miesiąc po szczepieniu odpowiedzi immunologiczne indukowane przez szczepionkę Apexxnar wobec wszystkich 13 odpowiednich serotypów u uczestników w wieku 60 lat i starszych nie były słabsze niż odpowiedzi indukowane przez szczepionkę Prevenar 13 wobec tych samych serotypów. Na ogół w przypadku szczepionki Apexxnar obserwowano niższe liczbowo średnie geometryczne mian w odpowiednio dopasowanych serotypach niż w przypadku szczepionki Prevenar 13 (tabela 3), jednak kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane.

Miesiąc po szczepieniu odpowiedzi immunologiczne indukowane przez szczepionkę Apexxnar wobec 6/7 dodatkowych serotypów nie były słabsze niż odpowiedzi indukowane przez szczepionkę PPSV23 wobec tych samych serotypów. Odpowiedź na serotyp 8 nie spełniała wcześniej określonego statystycznego kryterium *non-inferiority* (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT wyniosła 0,49 zamiast $> 0,50$) (tabela 3). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Analizy pomocnicze dla innych punktów końcowych dotyczących serotypu 8 w grupie otrzymującej szczepionkę Apexxnar wykazały korzystne wyniki. Obejmowały one 22,1-krotny wzrost średnich geometrycznych od okresu przed szczepieniem do upływu 1 miesiąca po szczepieniu, u 77,8% uczestników uzyskano ≥ 4 -krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA od okresu przed szczepieniem do upływu 1 miesiąca po szczepieniu, a u 92,9% uczestników uzyskano miana w teście OPA $\geq$ LLOQ (dolnej granicy oznaczalności ilościowej) 1 miesiąc po szczepieniu.

Tabela 3. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście OPA miesiąc po szczepieniu u uczestników w wieku 60 lat i starszych, którym podano szczepionki Apexxnar i Prevenar 13, w odniesieniu do 13 odpowiednich serotypów i PPSV23, w odniesieniu do 7 dodatkowych serotypów (badanie 1007)^{a,b,c,d}

	Apexxnar (N = 1157–1430)	Prevenar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Porównanie szczepionek	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	Stosunek GMT ^e	95% CI ^e
Serotyp					
1	123	154		0,80	0,71; 0,90
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6A	889	1165		0,76	0,66; 0,88
6B	1115	1341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1129		0,86	0,77; 0,96
9V	1456	1568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1253	1482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
Dodatkowe serotypy					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2008		1080	1,86	1,63; 2,12
11A	4427		2535	1,75	1,52; 2,01
12F	2539		1717	1,48	1,27; 1,72
15B	2398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3666		1846	1,99	1,70; 2,32
33F	5126		3721	1,38	1,21; 1,57

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); GMT = średnia geometryczna miana (ang. *geometric mean titre*); LLOQ = dolna granica oznaczalności ilościowej (ang. *lower limit of quantification*); N = liczba uczestników; OPA = aktywność opsonofagocytarna (ang. *opsonophagocytic activity*); PPSV23 = polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (23-walentna).

- Badanie 1007 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Szwecji.
- Kryterium *non-inferiority* wobec danego serotypu zostało spełnione, gdy dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (stosunek Apexxnar/komparator) była większa niż 0,5 (2-krotne kryterium *non-inferiority*).
- Wynikom testu nieprzekraczającym LLOQ nadano w analizie wartość 0,5 × LLOQ.
- Populacja oceniana w badaniu immunogenności.
- Wartości GMT i stosunków GMT oraz powiązane z nimi dwustronne przedziały ufności zostały oparte na analizie przekształconych logarytmicznie mian uzyskanych w teście OPA, z zastosowaniem modelu regresji z uwzględnieniem grupy otrzymującej szczepionkę, płci, palenia tytoniu, wieku (w latach) w momencie szczepienia oraz wyjściowych mian w teście OPA przekształconych logarytmicznie.

Immunogenność u uczestników w wieku od 18 do 59 lat

W badaniu 1007 uczestników w wieku od 50 do 59 lat oraz uczestników w wieku od 18 do 49 lat zrandomizowano (w stosunku 3:1) do grupy, która otrzymała jedną dawkę szczepionki Apexxnar, lub do grupy, która otrzymała jedną dawkę szczepionki Prevenar 13. Swoiste dla serotypu średnie geometryczne mian przeciwciał w teście OPA mierzono przed szczepieniem oraz po upływie jednego miesiąca od szczepienia. U młodszych uczestników, w porównaniu ze starszymi uczestnikami, obserwowano silniejsze odpowiedzi immunologiczne w przypadku obu szczepionek. Aby potwierdzić wskazanie do stosowania u uczestników w grupach wiekowych od 18 do 49 lat i od 50 do 59 lat, przeprowadzono analizę porównawczą szczepionki Apexxnar w oparciu o kryterium *non-inferiority* w odniesieniu do danego serotypu w młodszej grupie wiekowej oraz w grupie od 60 do 64 lat. Kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (Apexxnar u uczestników w wieku od 18 do 49 lat / od 60 do 64 lat oraz od 50 do 59 lat / 60 do 64 lat) dla każdego z 20 serotypów wynosiła

> 0,5. Szczepionka Apexxnar indukowała odpowiedzi immunologiczne wobec wszystkich 20 serotypów szczepionkowych w obu młodszych grupach wiekowych. Odpowiedzi te były „co najmniej równoważne” względem odpowiedzi w grupie uczestników mających od 60 do 64 lat, po upływie jednego miesiąca od szczepienia (tabela 4).

Mimo że nie zaplanowano tego jako aktywnej kontroli do przeprowadzenia ocen immunogenności w tym badaniu, analiza opisowa *post hoc* wykazała ogólnie niższe liczbowo średnie geometryczne mian w teście OPA dla odpowiednio dopasowanych serotypów miesiąc po podaniu szczepionki Apexxnar w porównaniu ze szczepionką Prevenar 13 u uczestników w wieku od 18 do 59 lat. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest jednak nieznane.

Jak wspomniano powyżej, do badania włączono osoby z czynnikami ryzyka. Na ogół we wszystkich badanych grupach wiekowych, niższą liczbowo odpowiedź immunologiczną zaobserwowano u uczestników z czynnikami ryzyka niż u uczestników bez czynników ryzyka. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Tabela 4. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście OPA po jednym miesiącu od podania szczepionki Apexxnar u uczestników w grupach wiekowych od 18 do 49 lat lub od 50 do 59 lat i w grupie od 60 do 64 lat (badanie 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 lat (N = 251–317)	60–64 lat (N = 765–941)	18–49 lat względem 60–64 lat	50–59 lat (N = 266–320)	60–64 lat (N = 765–941)	50–59 lat względem 60–64 lat
	GMT ^e	GMT ^e	Stosunek GMT ^e (95% CI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Stosunek GMT ^e (95% CI) ^e
Serotyp						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	1967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3931	1023	3,84 (3,06; 4,83)	1204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4260	1250	3,41 (2,73; 4,26)	1503	1199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1873	1187	1,58 (1,30; 1,91)	1047	1173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6041	1727	3,50 (2,83; 4,33)	1726	1688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4460	1395	3,20 (2,53; 4,04)	1805	1355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
Dodatkowe serotypy						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4157	2570	1,62 (1,31; 2,00)	2520	2437	1,03 (0,84; 1,28)

11A	7169	5420	1,32 (1,04; 1,68)	6417	5249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5875	3075	1,91 (1,51; 2,41)	3445	3105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4601	3019	1,52 (1,13; 2,05)	3356	2874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7568	4482	1,69 (1,30; 2,20)	3808	4228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7977	5693	1,40 (1,10; 1,79)	5571	5445	1,02 (0,81; 1,30)

Skrótowce: CI = przedział ufności; GMT = średnia geometryczna miana (ang. *geometric mean titre*); LLOQ = dolna granica oznaczalności ilościowej (ang. *lower limit of quantification*); N = liczba uczestników; OPA = aktywność opsonofagocytna (ang. *opsonophagocytic activity*); PPSV23 = polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (23-walentna)

- Badanie 1007 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Szwecji.
- Kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) wobec danego serotypu zostało spełnione, gdy dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (stosunek: młodsza grupa wiekowa / grupa od 60 do 64 lat) była większa niż 0,5 (2-krotne kryterium dla *non-inferiority*).
- Wynik testu nieprzekraczającym LLOQ nadano w analizie wartość $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Populacja oceniana w badaniu immunogenności.
- Wartości GMT i stosunków GMT oraz powiązane z nimi dwustronne przedziały ufności oparto na analizie przekształconych logarytmicznie mian uzyskanych w teście OPA, z zastosowaniem modelu regresji z uwzględnieniem grupy wiekowej, płci, palenia tytoniu oraz wyjściowych mian w teście OPA przekształconych logarytmicznie. Porównania między grupą uczestników w wieku od 18 do 49 lat a grupą uczestników w wieku od 60 do 64 lat oraz grupą uczestników w wieku od 50 do 59 lat a grupą od 60 do 64 lat oparto na oddzielnych modelach regresji.

Immunogenność szczepionki Apexxnar u dorosłych wcześniej zaszczepionych przeciw pneumokokom

W otwartym badaniu klinicznym fazy III z randomizacją (badanie 1006) opisano immunologiczne odpowiedzi na szczepionkę Apexxnar u uczestników w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej zostali zaszczepieni szczepionką PPSV23 lub Prevenar 13 albo Prevenar 13 i następnie PPSV23. Uczestnicy, którzy wcześniej otrzymali szczepionkę Prevenar 13 (tylko Prevenar 13 lub Prevenar 13 i następnie PPSV23), zostali włączeni do badania w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, natomiast uczestników wcześniej zaszczepionych tylko szczepionką PPSV23 włączono do badania w ośrodkach w Szwecji (35,5% w tej kategorii).

Szczepionka Apexxnar indukowała odpowiedzi immunologiczne wobec wszystkich 20 serotypów szczepionkowych u uczestników w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej byli zaszczepieni przeciw pneumokokom (tabela 5). W obu grupach odpowiedzi immunologiczne były słabsze u uczestników, które wcześniej otrzymały szczepionkę PPSV23.

Tabela 5. Średnie geometryczne mian przeciwciał przeciw pneumokokom w teście OPA przed szczepieniem i 1 miesiąc po podaniu szczepionki Apexxnar u uczestników w wieku 65 lat i starszych, które wcześniej otrzymały szczepionkę przeciw pneumokokom (badanie 1006)^{a,b,c,d}

	Osoby zaszczepione wcześniej tylko szczepionką PPSV23		Osoby zaszczepione wcześniej tylko szczepionką Prevenar 13		Osoby zaszczepione wcześniej szczepionkami Prevenar 13 i PPSV23	
	Przed szczepieniem (N = 208–247)	Po szczepieniu (N = 216–246)	Przed szczepieniem (N = 210–243)	Po szczepieniu (N = 201–243)	Przed szczepieniem (N = 106–121)	Po szczepieniu (N = 102–121)
	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e
Serotyp						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)

5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1081 (880; 1327)	161 (116; 224)	1085 (797; 1478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1159 (951; 1414)	259 (191; 352)	1033 (755; 1415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1085 (893; 1318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)
19A	82 (66; 100)	239 (197; 288)	124 (100; 153)	365 (303; 440)	182 (141; 235)	341 (264; 439)
19F	61 (52; 71)	159 (131; 192)	89 (74; 107)	242 (199; 294)	120 (94; 154)	218 (168; 282)
23F	23 (18; 28)	152 (115; 199)	48 (37; 62)	450 (358; 566)	66 (46; 94)	293 (204; 420)

Dodatkowe serotypy

8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1012 (807; 1270)	141 (113; 177)	2005 (1586; 2536)	400 (281; 568)	1580 (1176; 2124)
11A	510 (396; 656)	1473 (1192; 1820)	269 (211; 343)	1908 (1541; 2362)	550 (386; 785)	1567 (1141; 2151)
12F	147 (112; 193)	1054 (822; 1353)	53 (43; 65)	1763 (1372; 2267)	368 (236; 573)	1401 (1002; 1960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1480 (1093; 2003)	190 (124; 291)	1067 (721; 1578)
22F	167 (122; 230)	1773 (1355; 2320)	60 (45; 82)	4157 (3244; 5326)	286 (180; 456)	2718 (1978; 3733)
33F	1129 (936; 1362)	2026 (1684; 2437)	606 (507; 723)	3175 (2579; 3908)	1353 (1037; 1765)	2183 (1639; 2908)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnia geometryczna miana (ang. *geometric mean titre*); LLOQ = dolna granica oznaczalności ilościowej (ang. *lower limit of quantification*); N = liczba uczestników; OPA = aktywność opsonofagocytna (ang. *opsonophagocytic activity*); PPSV23 = polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (23-walentna).

- Badanie 1006 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Szwecji.
- Wynikom testu nieprzekraczającym LLOQ nadano w analizie wartość $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Populacja oceniana w badaniu immunogenności.
- Podanie szczepionki Apexxnar w warunkach otwartej próby.
- Dwustronne przedziały ufności oparte na rozkładzie *t* Studenta.

Odpowiedzi immunologiczne w szczególnych grupach pacjentów

U osób z opisanymi poniżej chorobami istnieje zwiększone ryzyko choroby pneumokokowej.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania szczepionki Apexxnar u uczestników zakażonych wirusem HIV ani u uczestników po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych szczepionki Prevenar 13 (skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom, zawierającej 13 koniugatów polisacharydów, które również znajdują się w szczepionce Apexxnar) u osób dorosłych zakażonych wirusem HIV oraz osób dorosłych po przeszczepieniu szpiku kostnego.

We wszystkich analizowanych grupach wiekowych u uczestników, którzy byli zdrowi lub u uczestników ze stabilnymi przewlekłymi chorobami bez upośledzonej odporności, uzyskano słabszą

odpowieź immunologiczną na szczepionkę Apexxnar niż na szczepionkę Prevenar 13 mimo spełnienia wcześniej określonych kryteriów *non-inferiority*. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Zakażenie wirusem HIV

Osoby dorosłe nieszczepione wcześniej przeciw pneumokokom

W badaniu 6115A1-3002 (B1851021) 152 uczestników w wieku 18 lat i starszych, zakażonych wirusem HIV ($CD4 \geq 200$ komórek/ μ l, wiremia $< 50\,000$ kopii/ml i bez objawów aktywnej choroby związanej z zespołem nabytego niedoboru odporności), niezaszczepionych wcześniej przeciw pneumokokom, włączono do grupy, które otrzymała 3 dawki szczepionki Prevenar 13. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami, uczestnikom badania podano następnie jedną dawkę szczepionki PPSV23. Szczepionki podawano w odstępach jednego miesiąca. Odpowiedzi immunologiczne oceniano u od 131 do 137 uczestników, kwalifikujących się do oceny, po upływie około 1 miesiąca od podania każdej dawki szczepionki. Po pierwszej dawce stężenia przeciwciał indukowanych przez szczepionkę Prevenar 13, mierzone za pomocą średnich geometrycznych stężenia (GMC) immunoglobuliny G (IgG) oraz średnich geometrycznych miana przeciwciał w teście OPA, były w sposób istotny statystycznie większe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce szczepionki Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były podobne do tych po pierwszej dawce lub silniejsze.

Osoby dorosłe zaszczone wcześniej szczepionką PPSV23

W badaniu 6115A1-3017 (B1851028) odpowiedzi immunologiczne oceniano u 329 uczestników zakażonych wirusem HIV, będących w wieku 18 lat i starszych (liczba limfocytów T $CD4+ \geq 200$ komórek/ μ l i wiremia $< 50\,000$ kopii/ml), którym co najmniej 6 miesięcy przed przyjęciem do badania podano szczepionkę PPSV23. Uczestnicy otrzymali 3 dawki szczepionki Prevenar 13: w momencie włączenia do badania oraz 6 miesięcy i 12 miesięcy po podaniu pierwszej jej dawki. Po pierwszym szczepieniu stężenia przeciwciał indukowanych przez Prevenar 13, mierzone za pomocą średnich geometrycznych stężenia IgG oraz średnich geometrycznych miana przeciwciał w teście OPA, były w sposób istotny statystycznie większe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce szczepionki Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były podobne do tych po pierwszej dawce lub silniejsze. U uczestników, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej dawek szczepionki PPSV23, stwierdzono odpowiedź immunologiczną podobną jak u uczestników, którzy otrzymali wcześniej jedną dawkę.

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)

W badaniu 6115A1-3003 (B1851022) 190 uczestników w wieku 18 lat i starszych po allogenicznym HSCT przydzielono do grupy, która otrzymała 3 dawki szczepionki Prevenar 13 w odstępie co najmniej 1 miesiąca między dawkami. Pierwszą dawkę podano po 3–6 miesiącach od HSCT. Czwartą (przypominającą) dawkę szczepionki Prevenar 13 podano po 6 miesiącach od trzeciej dawki. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami, po miesiącu od czwartej dawki szczepionki Prevenar 13 podano jedną dawkę szczepionki PPSV23. Odpowiedzi immunologiczne, mierzone za pomocą średnich geometrycznych stężenia IgG, oceniano u od 130 do 159 kwalifikujących się do oceny uczestników po upływie około 1 miesiąca od szczepienia. Po każdej dawce szczepionki Prevenar 13 uzyskiwano zwiększone stężenia przeciwciał. Po czwartej dawce szczepionki Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były znacząco silniejsze dla wszystkich serotypów w porównaniu z odpowiedziami po trzeciej dawce.

Badanie to wykazało, że 4 dawki szczepionki Prevenar 13 indukowały stężenia IgG w surowicy podobne do stężeń indukowanych jedną dawką u zdrowych uczestników w tej samej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań szczepionki Apexxnar w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu chorobie wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas bursztynowy
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

Adiuwant, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tej szczepionki z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Ampułko-strzykawki należy przechowywać w lodówce, w pozycji poziomej, aby skrócić czas ponownego tworzenia zawiesiny.

Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka została zamrożona.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po wyjęciu z lodówki szczepionkę należy zużyć natychmiast.

Dane dotyczące stabilności wskazują, że szczepionka jest stabilna przez 96 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 8°C do 25°C, lub przez 72 godziny podczas przechowywania w temperaturze od 0°C do 2°C. Na końcu tych okresów szczepionkę Apexxnar należy zużyć lub wyrzucić. Informacje te są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego i służą tylko jako wytyczne w przypadku chwilowych odchyień od dopuszczalnego zakresu temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z nakrętką (z gumy syntetycznej będącej mieszkanką kauczuku izoprenowego i bromobutyłowego) na końcówkę i ogranicznikiem tłoka (z kauczuku chlorobutyłowego).

Wielkość opakowania: 1, 10 oraz 50 ampułko-strzykawek, z igłą lub bez igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przechowywania w ampułko-strzykawce zawierającej zawiesinę może wytworzyć się biały osad a nad nim przezroczysta ciecz. Ampułko-strzykawki należy przechowywać w pozycji poziomej, aby skrócić czas ponownego tworzenia zawiesiny.

Przygotowanie do podania

Krok 1. Ponowne tworzenie zawiesiny szczepionki

Trzymać ampułko-strzykawkę poziomo między kciukiem a palcem wskazującym i energicznie wstrząsać, aż zawartość strzykawki stanie się jednorodną białą zawiesiną. Nie stosować szczepionki, jeśli nie można odtworzyć zawiesiny.



Krok 2. Kontrola wzrokowa

Przed podaniem szczepionkę należy obejrzeć pod kątem obecności dużych cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Nie stosować w przypadku stwierdzenia dużych cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Jeśli szczepionka nie jest jednorodną białą zawiesiną, powtórzyć kroki 1 i 2.



Krok 3. Zdjąć nakrętkę strzykawki

Zdjąć nakrętkę strzykawki z adaptera złącza typu Luer, powoli obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i jednocześnie przytrzymując adapter złącza.



Uwaga: Należy uważać, aby podczas zdejmowania nakrętki strzykawki nie wcisnąć wysuniętego tłoka.

Krok 4. Założyć sterylną igłę

Na ampułko-strzykawkę założyć igłę odpowiednią do podawania domięśniowego, przytrzymując adapter złącza typu Luer i obracając igłę zgodnie z ruchem wskazówek zegara.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.12.2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.