

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apexxnar injektionsvätska, suspension, i förfylld spruta
Polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat 20-valent

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

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

¹Konjugerat till bärarprotein CRM₁₉₇ (cirka 51 µg per dos)

²Adsorberat på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium per dos)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.
Vaccinet är en homogen vit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aktiv immunisering för förebyggande av invasiv sjukdom och pneumoni orsakad av *Streptococcus pneumoniae* hos personer 18 år och äldre.

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för information om skydd mot specifika pneumokockserotyper.

Apexxnar ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Personer 18 år och äldre

Apexxnar ska administreras som en engångsdos till personer 18 år och äldre.

Behovet av upprepad vaccination med en efterföljande dos Apexxnar har inte fastställts.

Det finns inga data tillgängliga på sekventiell vaccinering med andra pneumokockvacciner eller en boosterdos för Apexxnar. Baserat på kliniska erfarenheter av Prevenar 13 (ett konjugerat pneumokockvaccin bestående av 13 polysackaridkonjugat som också finns i Apexxnar), ska Apexxnar ges först, om användning av 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin (Pneumovax 23 [PPSV23]) bedöms lämpligt (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Apexxnar för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda populationer

Det finns inga data om Apexxnar i särskilda populationer.

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier med Prevenar 13 (ett konjugerat pneumokockvaccin bestående av 13 polysackaridkonjugat som också finns i Apexxnar) hos vuxna med förhöjd risk för pneumokockinfektion, antingen p.g.a. nedsatt immunförsvar eller efter benmärgstransplantation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Baserat på dessa data gavs följande doseringsrekommendationer för Prevenar 13:

- Personer som löpte högre risk för pneumokockinfektion (t.ex. personer med sicklecellsjukdom eller hivinfektion), även de som tidigare vaccinerats med en eller flera doser av PPSV23, rekommenderades få minst en dos Prevenar 13.
- Till personer som genomgått hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) rekommenderades en vaccinationsserie med 4 doser Prevenar 13 à 0,5 ml per dos. Grundimmuniseringen bestod av 3 doser, med den första dosen given 3 till 6 månader efter HSCT och med ett intervall på minst 1 månad mellan doserna. En boosterdos rekommenderades 6 månader efter den tredje dosen (se avsnitt 5.1).

Se även avsnitt 4.4 och 5.1.

Administreringsätt

Endast för intramuskulär användning.

En dos (0,5 ml) Apexxnar ska administreras intramuskulärt, företrädesvis i deltoideusmuskeln, och med försiktighet för att inte träffa i eller nära nerver eller blodkärl.

Anvisningar om hantering av vaccinet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot difteritoxid.

4.4 Varningar och försiktighet

Apexxnar ska inte injiceras intravaskulärt.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Liksom vid all injektion av vacciner måste lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgängligt i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter vaccineringen.

Samtidig sjukdom

Vaccinationen ska skjutas upp hos personer med akut sjukdom med hög feber. En lindrigare infektion, t.ex. förkylning, ska dock inte leda till att vaccinationen skjuts upp.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

Vaccinet måste ges med försiktighet till personer med trombocytopeni eller en blödningssjukdom eftersom blödning kan inträffa efter intramuskulär administrering.

Blödningensrisken hos patienter med koagulationsrubbningar måste utvärderas noga innan vaccin ges intramuskulärt. Subkutan administrering ska övervägas om den potentiella nyttan klart överväger riskerna.

Skydd mot pneumokocksjukdom

Apexxnar skyddar endast mot de serotyper av *Streptococcus pneumoniae* som ingår i vaccinet och inte mot några andra mikroorganismer som orsakar invasiv sjukdom eller pneumoni. Liksom med andra vacciner skyddar Apexxnar eventuellt inte alla vaccinerade individer mot invasiv sjukdom eller pneumoni orsakad av pneumokocker. Kontakta relevant nationell organisation för att få aktuell information om epidemiologin i ditt land.

Personer med nedsatt immunförsvar

Säkerhets- och immunogenicitetsdata om Apexxnar saknas för individer i patientgrupper med nedsatt immunförsvar. Vaccination ska ske på individuell basis.

Baserat på erfarenheter av pneumokockvacciner kan en del personer med nedsatt immunförsvar få ett sämre immunsvaret på Apexxnar.

Personer med nedsatt immunsvaret, oavsett om det beror på immunsupprimerande behandling, en genetisk defekt, hivinfektion eller annat, kan uppvisa ett lägre antikroppssvar på aktiv immunisering. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Säkerhets- och immunogenicitetsdata för Prevenar 13 (ett konjugerat pneumokockvaccin bestående av 13 polysackaridkonjugat som också finns i Apexxnar) finns för ett begränsat antal individer med hivinfektion eller som har genomgått HSCT (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Hos vuxna i alla studerade åldersgrupper uppnåddes formella kriterier för non-inferiority, även om numeriskt lägre geometriska medeltitrar observerades för de flesta av serotyperna med Apexxnar jämfört med Prevenar 13 (se avsnitt 5.1). Den kliniska relevansen av denna observation för individer med nedsatt immunförsvar är dock okänd.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill 'natriumfritt'.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Apexxnar kan administreras samtidigt som vaccin mot säsongsinfluensa (kvadrivalent inaktiverat vaccin (QIV); inaktiverat, adjuvanterat ytantigen). Hos personer med underliggande sjukdomar kopplade till hög risk att utveckla livshotande pneumokocksjukdom kan separat administrering av QIV och Apexxnar övervägas (t.ex. med 4 veckors mellanrum). I en dubbelblind, randomiserad studie (B7471004) på vuxna i åldern 65 år eller äldre var immunsvaret formellt non-inferior, men numeriskt lägre titrar observerades för alla pneumokockserotyper som ingår i Apexxnar när det gavs samtidigt som vaccin mot säsongsinfluensa (QIV; inaktiverat, adjuvanterat ytantigen) jämfört med när Apexxnar gavs separat. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Det finns inga data om samtidig administrering av Apexxnar och andra vacciner.

Olika injicerbara vacciner ska alltid ges på olika vaccinationsställen.

Apexxnar får inte blandas med andra vacciner/läkemedel i samma spruta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av Apexxnar till gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Administrering av Apexxnar till gravida kvinnor ska endast övervägas om den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna för modern och fostret.

Amning

Det är okänt om Apexxnar utsöndras i bröstmjölks.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Apexxnar på fertiliteten. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Apexxnar har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns i avsnitt 4.8 kan emellertid tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Deltagare 18 år och äldre

Säkerheten för Apexxnar har bedömts hos 4 552 deltagare som var minst 18 år gamla i sex kliniska prövningar (två fas 1-, en fas 2- och tre fas 3-prövningar), och hos 2 496 deltagare i kontrollgrupperna.

I fas 3-prövningarna fick 4 263 deltagare Apexxnar. Detta inkluderade 1 798 deltagare i åldern 18–49 år, 334 deltagare i åldern 50–59 år och 2 131 deltagare i åldern 60 år eller äldre (1 138 var 65 år eller äldre). Av deltagarna som fick Apexxnar i fas 3-prövningarna hade 3 639 inte tidigare behandlats med pneumokockvacciner, 253 hade tidigare fått Pneumovax 23 (pneumokockpolysackaridvaccin [23-valent]; PPSV23) (≥ 1 till ≤ 5 år före rekryteringen), 246 hade tidigare fått enbart Prevenar 13 (≥ 6 månader före rekryteringen) och 125 hade tidigare fått Prevenar 13 följt av PPSV23 (PPSV23 hade getts ≥ 1 år före rekryteringen).

Deltagarna i fas 3-prövningen B7471007 (pivotal studie 1007) utvärderades avseende biverkningar under 1 månad efter vaccination och avseende allvarliga biverkningar under 6 månader efter vaccination. Denna studie omfattade 447 deltagare i åldern 18 till 49 år, 445 deltagare 50 till 59 år, 1 985 deltagare 60 till 64 år, 624 deltagare 65 till 69 år, 319 deltagare 70 till 79 år och 69 deltagare ≥ 80 år.

Hos deltagare i åldern 18 till 49 år i studierna 1007 och en fas 3-prövning B7471008 (likformig tillverkningsstudie 1008) var de vanligaste rapporterade biverkningarna smärta vid injektionsstället (79,2 %), muskelsmärta (62,9 %), trötthet (46,7 %), huvudvärk (36,7 %) och ledsmärta (16,2 %). Hos deltagare i åldern 50 till 59 år i studie 1007 var de vanligaste rapporterade biverkningarna smärta vid injektionsstället (72,5 %), muskelsmärta (49,8 %), trötthet (39,3 %), huvudvärk (32,3 %) och ledsmärta (15,4 %). Hos deltagare ≥ 60 år i studie 1007 var de vanligaste rapporterade biverkningarna smärta vid injektionsstället (55,4 %), muskelsmärta (39,1 %), trötthet (30,2 %), huvudvärk (21,5 %) och ledsmärta (12,6 %). Dessa var oftast av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och gick tillbaka inom några dagar efter vaccinationen.

Fas 3-studie B7471006 (studie 1006) utvärderade Apexxnar hos deltagare ≥ 65 år med varierande tidigare pneumokockstatus (tidigare PPSV23, tidigare Prevenar 13 eller tidigare Prevenar 13 följt av PPSV23). I denna studie var de vanligaste rapporterade biverkningarna för deltagare liknande i frekvens som de som beskrevs för deltagare ≥ 60 år i studie 1007, med något högre smärta vid injektionsstället (61,2 %) hos deltagare med tidigare Prevenar 13 och ledsmärta (16,8 %) hos deltagare med tidigare Prevenar 13 följt av PPSV23.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som förekommit i kliniska fas 3-prövningar och efter godkännandet för försäljning redovisas i tabellen nedan.

Biverkningar i kliniska prövningar

Eftersom Apexxnar innehåller samma 13 serotypspecifika kapsulära polysackaridkonjugat och samma vaccinhjälpämnen som Prevenar 13, har de biverkningar som redan identifierats för Prevenar 13 antagits för Apexxnar. I tabell 1 redovisas de biverkningar som rapporterats i fas 3-prövningar med Apexxnar, baserat på den högsta frekvensen av biverkningar, lokala reaktioner eller systemiska händelser efter vaccination i någon Apexxnar-grupp. I kliniska prövningar var säkerhetsprofilen för Apexxnar liknande den för Prevenar 13. Inga nya biverkningar i jämförelse med Prevenar 13 identifierades.

Biverkningarna redovisas efter organsystem och i fallande ordning efter frekvens och svårighetsgrad. Biverkningarna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar i kliniska prövningar med Apexxnar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som ansiktsödem, dyspné, bronkospasm	
Metabolism och nutrition				Minskad aptit ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Magtarmkanalen			Diarré ^a Illamående Kräkningar ^a	
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag ^a Angioödem	
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Ledsmärta Muskelsmärta			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta/ömhets vid vaccinationsstället Trötthet	Förhårdnad/svullnad vid vaccinationsstället ^a Erytem vid vaccinationsstället ^a Pyrexia	Klåda vid vaccinationsstället Lymfadenopati Urtikaria vid vaccinationsstället Frossa ^a	Nedsatt rörlighet i armen ^a

a. Biverkningar som rapporterats med frekvensen mycket vanliga ($\geq 1/10$) i kliniska prövningar med Prevenar 13. Minskad aptit och nedsatt rörlighet i armen har inte rapporterats i fas 3-prövningarna på vuxna med Apexxnar, varför frekvensen av dessa är okänd.

Biverkningar efter godkännandet för försäljning

I tabell 2 redovisas biverkningar som spontanrapporterats efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13, vilka också kan förekomma med Apexxnar. Erfarenheter av säkerheten efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13 kan också tillämpas på Apexxnar eftersom Apexxnar innehåller alla de komponenter (polysackaridkonjugat och hjälpämnen) som finns i Prevenar 13. Dessa biverkningar har rapporterats på frivillig basis av en population av okänd storlek. Därför går det inte att göra några tillförlitliga beräkningar av frekvensen eller att, för någon biverkning, fastställa ett orsakssamband med vaccinexponeringen.

Tabell 2. Biverkningar efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13

Organsystem	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, inklusive chock
Hud och subkutan vävnad	Erythema multiforme
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Dermatit vid vaccinationsstället

Biverkningar som spontanrapporterats efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13, varför frekvensen inte kan beräknas från tillgängliga data och bedöms som okänd.

Ytterligare information i särskilda populationer i studier med Prevenar 13

Deltagare \geq 18 år med hivinfektion uppvisar liknande biverkningsfrekvens som i tabell 1, förutom för pyrexia (5 % till 18 %) och kräkningar (8 % till 12 %), som var mycket vanliga biverkningar och illamående (< 1 % till 3 %), som var en vanlig biverkning.

Deltagare \geq 18 år som genomgått HSCT har liknande biverkningsfrekvens som i tabell 1, förutom för pyrexia (4 % till 15 %), kräkningar (6 % till 21 %) och diarré (25 % till 36 %), som var mycket vanliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser med Apexxnar är osannolik eftersom vaccinet är förpackat i förfylld spruta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner, vaccin mot pneumokockinfektioner; ATC-kod: J07AL02

Verkningsmekanism

Apexxnar innehåller 20 kapsulära polysackarider från pneumokocker, samtliga konjugerade till bärarproteinet CRM₁₉₇, vilket förändrar immunsvaret mot polysackariden från en T-cellsberoende respons till en T-cellsberoende respons. T-cellsberoende respons leder såväl till ett starkare antikroppssvar som till bildande av B-minnesceller, vilket vid förnyad exponering för bakterien möjliggör en anamnestic (booster) respons.

Vaccination med Apexxnar inducerar produktion av antikroppar i serum och ett immunologiskt minne mot de serotyper som finns i vaccinet. Nivåerna av cirkulerande antikroppar som korrelerar med skydd mot pneumokocksjukdom har inte fastställts hos vuxna.

Klinisk effekt

Inga effektstudier har utförts med Apexxnar.

Immunogenicitetsdata

Kliniska prövningar med Apexxnar hos vuxna

Tre kliniska fas 3-prövningar, B7471006, B7471007 och B7471008 (studie 1006, studie 1007 och studie 1008) har utförts i USA och Sverige, där immunogeniciteten med Apexxnar utvärderades i olika åldersgrupper av vuxna och hos deltagare som antingen inte vaccinerats med pneumokockvaccin tidigare, eller som tidigare fått Prevenar 13, PPSV23, eller båda.

Samtliga studier inkluderade deltagare som var friska eller immunkompetenta med stabila underliggande tillstånd, såsom kronisk kardiovaskulär sjukdom, kronisk lungsjukdom, njursjukdomar, diabetes mellitus, kronisk leversjukdom och medicinska risktillstånd och -beteenden (t.ex. rökning), som man vet ökar risken för allvarlig pneumokockpneumoni och IPD. I den pivotala studien (studie 1007) fanns dessa riskfaktorer hos 34 %, 32 % och 26 % av deltagarna som var 60 år och äldre, 50–59 år respektive 18–49 år. Stabilt medicinskt tillstånd definierades som ett medicinskt tillstånd som inte krävt någon betydande behandlingsförändring under de senaste 6 veckorna (dvs. byte till ny behandlingskategori p.g.a. förvärrad sjukdom), eller sjukhusvård p.g.a. förvärrad sjukdom under 12 veckor närmast före vaccinationen i studien.

Immunrespons framkallad av Apexxnar och kontrollpneumokockvaccinerna mättes i samtliga studier genom OPA-analys (analys av opsonofagocytisk aktivitet). OPA-analys mäter funktionella antikroppar mot *S. pneumoniae*.

Jämförelse mellan immunsvar på Apexxnar och Prevenar 13 samt PPSV23

I en randomiserad, dubbelblind, non-inferiority-studie med aktiv kontroll (pivotal studie 1007) av Apexxnar utförd i USA och Sverige rekryterades deltagare från 18 års ålder, som inte tidigare fått pneumokockvaccin, till 1 av 3 kohorter baserat på ålder vid rekryteringen (18–49, 50–59 och ≥ 60 år) till att få Apexxnar eller kontrollpreparat. Deltagare som var 60 år eller äldre randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Apexxnar ($n=1\ 507$) följt 1 månad senare av administrering av placebo eller Prevenar 13 ($n=1\ 490$) och följt 1 månad senare av administrering av PPSV23. Deltagare som var 18–49 år och 50–59 år randomiserades (i förhållandet 3:1) till att få en dos Apexxnar (18–49 år: $n=335$, 50–59 år: $n=334$) eller Prevenar 13 (18–49 år: $n=112$, 50–59 år: $n=111$).

Serotypspecifika geometriska medeltitrar (GMT) mätt med OPA uppmättes före den första vaccinationen och 1 månad efter varje vaccination. Non-inferiority avseende immunrespons, OPA-GMT-värden 1 månad efter vaccination, med Apexxnar jämfört med ett kontrollvaccin för en serotyp fastställdes om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95-procentiga konfidensintervallet (KI) för GMT-kvoten (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPSV23) för den serotypen var större än 0,5.

Hos deltagare 60 år och äldre var immunsvaret på samtliga 13 matchade serotyper som framkallades av Apexxnar inte sämre (non-inferior) än de som framkallades av Prevenar 13 för samma serotyper en månad efter vaccinationen. Generellt sett observerades numerärt lägre geometriska medeltitrar med Apexxnar för de matchade serotyperna jämfört med Prevenar 13 (tabell 3), men den kliniska relevansen av dessa observationer är okänd.

Immunsvaret som framkallades av Apexxnar på 6/7 ytterligare serotyper var inte sämre (non-inferior) än det som framkallades av PPSV23 på samma serotyper en månad efter vaccinationen. Responsen på serotyp 8 uppnådde inte de förspecificerade statistiska kriterierna för non-inferiority (den nedre gränsen för 2-sidigt 95-procentigt KI för GMT-kvoten är 0,49 istället för $>0,50$) (tabell 3). Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. Stödjande analyser av andra effektmått för serotyp 8 i Apexxnar-gruppen visade på gynnsamma resultat. Dessa omfattar en geometrisk genomsnittlig stegring (GMFR, geometric mean fold rise) med 22,1 gånger från före vaccination till 1 månad efter vaccination. 77,8 % av deltagarna fick en ≥ 4 -faldig ökning av OPA-titrarna från före vaccination till 1 månad efter vaccination och 92,9 % av deltagarna uppnådde OPA-titrar på \geq nedre kvantifieringsgräns (LLOQ) 1 månad efter vaccination.

Tabell 3. OPA-GMT 1 månad efter vaccination hos deltagare 60 år och äldre som fått Apexxnar jämfört med Prevenar 13 för de 13 matchande serotyperna och med PPSV23 för de övriga 7 serotyperna (studie 1007)^{a,b,c,d}

	Apexxnar (N = 1 157–1 430)	Prevenar 13 (N = 1 390– 1 419)	PPSV23 (N = 1 201– 1 319)	Vaccinjämförelse	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT-kvot ^e	95 % KI ^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	1 165		0,76	0,66; 0,88
6B	1 115	1 341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1 129		0,86	0,77; 0,96
9V	1 456	1 568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1 253	1 482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
Övriga serotyper					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2 008		1 080	1,86	1,63; 2,12
11A	4 427		2 535	1,75	1,52; 2,01
12F	2 539		1 717	1,48	1,27; 1,72
15B	2 398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3 666		1 846	1,99	1,70; 2,32
33F	5 126		3 721	1,38	1,21; 1,57

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = nedre kvantifieringsgräns; N = antal deltagare; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPSV23 = pneumokockpolysackaridvaccin (23-valent).

- Studie 1007 utfördes i USA och Sverige.
- Non-inferiority för en serotyp uppfylldes om det nedre gränsvärdet för det 2-sidiga 95-procentiga konfidensintervallet för GMT-kvoten (kvoten Apexxnar/komparator) var större än 0,5 (2-faldigt kriterium för non-inferiority).
- Analysresultat som understeg LLOQ fastställdes till $0,5 \times \text{LLOQ}$ i analysen.
- Utvärderingsbar immunogenicitetspopulation.
- GMT och GMT-kvoter samt associerade tvåsidiga KI baserades på analys av log-transformerade OPA-titrar med användning av en regressionsmodell som omfattade vaccingrupp, kön, rökingsstatus, ålder vid vaccinationen i år, samt log-transformerade OPA-titrar vid baslinjen.

Immunogenicitet hos deltagare 18 t.o.m. 59 år

I studie 1007 randomiserades deltagare som var 50–59 år och 18–49 år slumpmässigt (i förhållandet 3:1) till 1 vaccination med Apexxnar eller Prevenar 13. Serotypspecifika geometriska OPA-GMT uppmättes före vaccination och 1 månad efter vaccination. För båda vaccinen sågs högre immunsvår hos unga deltagare än hos äldre deltagare. En non-inferiority-analys av Apexxnar i den yngre åldersgruppen jämfört med Apexxnar hos deltagare 60–64 år per serotyp utfördes för att få stöd för indikationen hos vuxna 18–49 år och 50–59 år. Non-inferiority fastställdes om den nedre gränsen för 2-sidigt 95-procentigt KI för GMT-kvoten (Apexxnar hos deltagare 18–49 år/60–64 år och hos deltagare 50–59 år/60–64 år) för var och en av de 20 serotyperna var $> 0,5$. Apexxnar framkallade immunsvår på samtliga 20 vaccinsertyper i de två yngre åldersgrupperna som var non-inferior till immunsvåret hos deltagare 60–64 år 1 månad efter vaccination (tabell 4).

Även om det inte var planerat som en aktiv kontroll för immunogenicitetsutvärderingar i studien visade en beskrivande post hoc-analys generellt sett numeriskt lägre geometriska OPA-medeltitrar

1 månad efter Apexxnar för de matchade serotyperna jämfört med Prevenar 13 hos deltagare i åldern 18 till 59 år, dock är den kliniska relevansen av dessa fynd okänd.

Som nämnts ovan inkluderades personer med riskfaktorer i den här studien. I samtliga studerade åldersgrupper observerades generellt sett ett numeriskt lägre immunsvar hos deltagare med riskfaktorer jämfört med deltagare utan riskfaktorer. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd.

Tabell 4. Jämförelse av OPA-GMT 1 månad efter Apexxnar hos deltagare 18–49 eller 50–59 år och deltagare 60–64 år (studie 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 år (N = 251–317)	60–64 år (N = 765–941)	18–49 år jämfört med 60–64 år GMT-kvot ^e (95 % KI) ^e	50–59 år (N = 266–320)	60–64 år (N = 765– 941)	50–59 år jämfört med 60–64 år GMT-kvot ^e (95 % KI) ^e
	GMT ^e	GMT ^e		GMT ^e	GMT ^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	1 967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3 931	1 023	3,84 (3,06; 4,83)	1 204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4 260	1 250	3,41 (2,73; 4,26)	1 503	1 199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1 873	1 187	1,58 (1,30; 1,91)	1 047	1 173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6 041	1 727	3,50 (2,83; 4,33)	1 726	1 688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1 848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4 460	1 395	3,20 (2,53; 4,04)	1 805	1 355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1 415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1 559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
Övriga serotyper						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4 157	2 570	1,62 (1,31; 2,00)	2 520	2 437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7 169	5 420	1,32 (1,04; 1,68)	6 417	5 249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5 875	3 075	1,91 (1,51; 2,41)	3 445	3 105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4 601	3 019	1,52 (1,13; 2,05)	3 356	2 874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7 568	4 482	1,69 (1,30; 2,20)	3 808	4 228	0,90 (0,69; 1,17)

33F	7 977	5 693	1,40 (1,10; 1,79)	5 571	5 445	1,02 (0,81; 1,30)
-----	-------	-------	----------------------	-------	-------	----------------------

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = nedre kvantifieringsgräns; N = antal deltagare; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPSV23 = pneumokockpolysackaridvaccin (23-valent).

- Studie 1007 utfördes i USA och Sverige.
- Non-inferiority för en serotyp uppfylldes om det nedre gränsvärdet för det 2-sidiga 95-procentiga konfidensintervallet för GMT-kvoten (kvoten yngre åldersgrupp/60–64 år) var större än 0,5 (2-faldigt kriterium för non-inferiority).
- Analysresultat som understeg LLOQ fastställdes till $0,5 \times$ LLOQ i analysen.
- Utvärderingsbar immunogenicitetspopulation.
- GMT, GMT-kvoter samt associerade tvåsidiga KI baserades på analys av log-transformerade OPA-titrar med användning av en regressionsmodell som omfattade åldersgrupp, kön, rönkningsstatus och log-transformerade OPA-titrar vid baslinjen. Jämförelser mellan deltagare 18–49 år och deltagare 60–64 år samt mellan deltagare 50–59 år och deltagare 60–64 år baserades på olika regressionsmodeller.

Apexxnars immunogenicitet hos vuxna som tidigare vaccinerats med pneumokockvaccin

I en randomiserad, öppen klinisk fas 3-prövning (studie 1006) beskrevs immunsvaret på Apexxnar hos deltagare 65 år och äldre som tidigare vaccinerats med PPSV23, Prevenar 13 eller med Prevenar 13 följt av PPSV23. Deltagare som tidigare vaccinerats med Prevenar 13 (enbart Prevenar 13 eller följt av PPSV23) rekryterades till studieställen i USA, medan deltagare och deltagare som tidigare vaccinerats med enbart PPSV23 rekryterades även till svenska studieställen (35,5 % i denna kategori).

Apexxnar framkallade ett immunsvår på samtliga 20 vaccinserotyper hos deltagare 65 år och äldre som tidigare fått pneumokockvaccin (tabell 5). I båda grupperna var immunsvaret lägre hos de deltagare som tidigare fått PPSV23.

Tabell 5. Pneumokock OPA-GMT före och 1 månad efter Apexxnar hos deltagare 65 år och äldre som tidigare fått pneumokockvaccin (studie 1006)^{a,b,c,d}

	Tidigare enbart PPSV23		Tidigare enbart Prevenar 13		Tidigare Prevenar 13 och PPSV23	
	Före vaccination (N = 208–247)	Efter vaccination (N = 216–246)	Före vaccination (N = 210–243)	Efter vaccination (N = 201–243)	Före vaccination (N = 106–121)	Efter vaccination (N = 102–121)
	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^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)	1 081 (880; 1 327)	161 (116; 224)	1 085 (797; 1 478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1 159 (951; 1 414)	259 (191; 352)	1 033 (755; 1 415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1 085 (893; 1 318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1 033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)

Tabell 5. Pneumokock OPA-GMT före och 1 månad efter Apexxnar hos deltagare 65 år och äldre som tidigare fått pneumokockvaccin (studie 1006)^{a,b,c,d}

	Tidigare enbart PPSV23		Tidigare enbart Prevenar 13		Tidigare Prevenar 13 och PPSV23	
	Före vaccination (N = 208–247)	Efter vaccination (N = 216–246)	Före vaccination (N = 210–243)	Efter vaccination (N = 201–243)	Före vaccination (N = 106–121)	Efter vaccination (N = 102–121)
	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e
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)
Övriga serotyper						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1 012 (807; 1 270)	141 (113; 177)	2 005 (1 586; 2 536)	400 (281; 568)	1 580 (1 176; 2 124)
11A	510 (396; 656)	1 473 (1 192; 1 820)	269 (211; 343)	1 908 (1 541; 2 362)	550 (386; 785)	1 567 (1 141; 2 151)
12F	147 (112; 193)	1 054 (822; 1 353)	53 (43; 65)	1 763 (1 372; 2 267)	368 (236; 573)	1 401 (1 002; 1 960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1 480 (1 093; 2 003)	190 (124; 291)	1 067 (721; 1 578)
22F	167 (122; 230)	1 773 (1 355; 2 320)	60 (45; 82)	4 157 (3 244; 5 326)	286 (180; 456)	2 718 (1 978; 3 733)
33F	1 129 (936; 1 362)	2 026 (1 684; 2 437)	606 (507; 723)	3 175 (2 579; 3 908)	1 353 (1 037; 1 765)	2 183 (1 639; 2 908)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = nedre kvantifieringsgräns; N = antal deltagare; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPSV23 = pneumokockpolysackaridvaccin (23-valent).

- Studie 1006 utfördes i USA och Sverige.
- Analysresultat som understeg LLOQ fastställdes till $0,5 \times$ LLOQ i analysen.
- Utvärderingsbar immunogenicitetspopulation.
- Öppen administrering av Apexxnar.
- 2-sidiga KI baserade på Student t-fördelning.

Immunsvaret i särskilda populationer

Individer med de tillstånd som beskrivs nedan löper ökad risk för pneumokocksjukdom.

Inga studier på deltagare med hiv och benmärgstransplantat har utförts med Apexxnar.

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier med Prevenar 13 (ett konjugerat pneumokockvaccin bestående av 13 polysackaridkonjugat som även finns i Apexxnar) hos vuxna med hivinfektion och vuxna efter en benmärgstransplantation.

Deltagare som var friska, eller med stabil icke-immunedsättande kronisk sjukdom i alla analyserade åldersgrupper hade ett lägre immunsvaret med Apexxnar jämfört med Prevenar 13 trots att de uppfyllde de fördefinierade non-inferiority-marginalerna. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd.

Hivinfektion

Vuxna som inte tidigare vaccinerats med pneumokockvaccin

I studie 6115A1-3002 (B1851021) rekryterades 152 deltagare som var 18 år och äldre med hivinfektion ($CD4 \geq 200$ celler/ μ l, virusbelastning $< 50\,000$ kopior/ml, ingen aids-relaterad sjukdom) som inte tidigare vaccinerats med pneumokockvaccin till att få 3 doser Prevenar 13. I enlighet med de allmänna rekommendationerna gavs därefter en engångsdos PPSV23. Vaccinerna gavs med 1 månads mellanrum. Immunsvaret utvärderades hos 131–137 utvärderingsbara deltagare cirka 1 månad efter varje vaccindos. Efter den första dosen framkallade Prevenar 13 antikropps nivåer, mätt som geometriskt medelvärde (GMC) för immunglobulin G (IgG) och OPA-GMT, som var statistiskt signifikant högre jämfört med nivåer före vaccinationen. Efter den andra och tredje dosen Prevenar 13 var immunsvaren likartade eller högre än efter den första dosen.

Vuxna som tidigare vaccinerats med PPSV23

I studie 6115A1-3017 (B1851028), utvärderades immunsvaret hos 329 hivinfekterade deltagare som var 18 år och äldre ($CD4^+$ T-celler ≥ 200 celler/ μ l och virusbelastning $< 50\,000$ kopior/ml) som tidigare vaccinerats med PPSV23 minst 6 månader före rekrytering till studien. Deltagarna fick 3 doser Prevenar 13: vid rekryteringen samt 6 månader och 12 månader efter den första dosen Prevenar 13. Efter den första vaccinationen framkallade Prevenar 13 antikropps nivåer, mätt som IgG GMC och OPA-GMT, som var statistiskt signifikant högre jämfört med nivåer före vaccinationen. Efter den andra och tredje dosen Prevenar 13 var immunsvaren jämförbart med eller högre än efter den första dosen. Deltagare som tidigare fått 2 eller fler doser PPSV23 uppvisade likartat immunsvar jämfört med deltagare som tidigare fått en engångsdos.

Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

I studie 6115A1-3003 (B1851022), rekryterades 190 deltagare som var 18 år och äldre som genomgått allogena HSCT, till att få 3 doser Prevenar 13 med minst 1 månads intervall mellan doserna. Den första dosen gavs 3 till 6 månader efter HSCT. En fjärde dos (booster) av Prevenar 13 gavs 6 månader efter den tredje dosen. I enlighet med de allmänna rekommendationerna gavs en engångsdos PPSV23 1 månad efter den fjärde dosen Prevenar 13. Immunsvaret mätt med IgG GMC utvärderades hos 130–159 utvärderingsbara deltagare ungefär 1 månad efter vaccination. Prevenar 13 framkallade ökade antikropps nivåer efter varje dos. Immunsvaret efter den fjärde dosen Prevenar 13 var signifikant högre för samtliga serotyper jämfört med dem efter den tredje dosen.

Denna studie visade att 4 doser Prevenar 13 framkallade IgG-koncentrationer i serum liknande dem framkallade av en engångsdos hos friska deltagare i samma åldersgrupp.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Apexxnar för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av sjukdom orsakad av *Streptococcus pneumoniae* (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Bärnstenssyra
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvant, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta vaccin inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Förfyllda sprutor ska förvaras liggande i kylskåpet för att minimera tiden för resuspension.

Får ej frysas. Ska kasseras om vaccinet varit fryst.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska vaccinet användas omedelbart när det har tagits ut ur kylskåpet.

Stabilitetsdata tyder på att vaccinet är stabilt i 96 timmar när det förvaras i temperaturer från 8 °C till 25 °C, eller i 72 timmar när det förvaras i temperaturer från 0 °C till 2 °C. Efter denna tid ska Apexxnar användas eller kasseras. Denna information är endast avsedd som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal i händelse av tillfälliga temperaturavvikelser.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml injektionsvätska, suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med nålskydd (syntetiskt isopren-/brombutylgummi) och kolvpropp (klorbutylgummi).

Förpackningsstorlekar om 1, 10 och 50 förfyllda sprutor, med eller utan nål.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

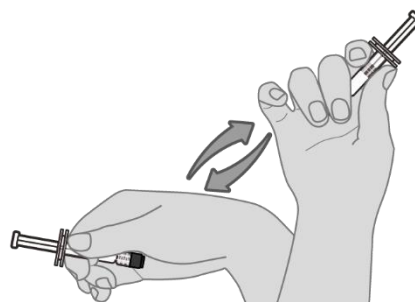
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Under förvaring kan en vit fällning och klar supernatant observeras i sprutan förfylld med suspension. Förfyllda sprutor ska förvaras liggande för att minimera tiden för resuspension.

Förberedelse inför administrering

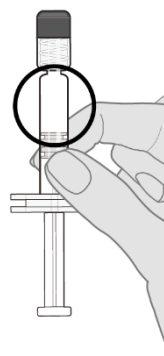
Steg 1. Resuspension av vaccinet

Håll den förfyllda sprutan horisontellt mellan tumme och pekfinger och skaka kraftigt tills innehållet i sprutan är en homogen vit suspension. Använd inte vaccinet om det inte kan resuspenderas.



Steg 2. Visuell inspektion

Granska vaccinet visuellt med avseende på stora partiklar eller missfärgning innan det administreras. Använd inte vaccinet om det innehåller stora partiklar eller är missfärgat. Utför steg 1 och 2 ytterligare en gång om vaccinet inte är en homogen vit suspension.



Steg 3. Ta av skyddshättan från sprutan

Ta av skyddshättan från sprutans luer-lockadapter genom att långsamt vrida den moturs med ett fast grepp om luer-lockadaptern.



Obs! Var försiktigt så att den utdragna kolvstången inte trycks in medan du tar av skyddet på sprutan.

Steg 4. Sätt fast en steril nål

Fäst en nål lämplig för intramuskulär administrering på den förfyllda sprutan genom att hålla i luer-lockadaptern och vrida nålen medurs.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.10.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.