

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apexxnar injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku  
Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (20-valenttinen, adsorboitu)

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 1 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 3 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 4 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 5 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 6A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 6B <sup>1,2</sup>	4,4 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 7F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 8 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 9V <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 10A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 11A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 12F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 14 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 15B <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 18C <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 19A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 19F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 22F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 23F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 33F <sup>1,2</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>Konjugoitu CRM<sub>197</sub>-kantajaproteiiniin (noin 51 mikrogrammaa per annos)

<sup>2</sup>Adsorboitu alumiinifosfaattiin (0,125 mg alumiinia per annos)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.  
Rokote on homogeeninen valkoinen suspensio.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aktiivinen immunisaatio *Streptococcus pneumoniae* aiheuttamia invasiivisia tauteja ja keuhkokuumetta vastaan 18 vuotta täyttäneillä henkilöillä.

Katso tiedot serotyypikohtaisesta suojasta kohdista 4.4 ja 5.1.

Apexxnar-rokotetta pitää käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

#### *18 vuotta täyttäneet henkilöt*

Apexxnar annetaan 18 vuotta täyttäneille henkilöille kerta-annoksena.

Tehosterokotuksen tarvetta Apexxnar-rokotteella ei ole osoitettu.

Apexxnar-rokotteen ja muiden pneumokokkirokotteiden tai tehosteannoksen peräkkäisestä annosta ei ole tietoja. Prevenar 13 -rokotteesta (pneumokokkikonjugaattirokote, joka sisältää kolmetoista samaa konjugoitua polysakkaridia kuin Apexxnar) saadun kliinisen kokemuksen perusteella Apexxnar annetaan aina ensin, jos 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen (Pneumovax 23 [PPSV23]) käyttö katsotaan tarkoituksenmukaiseksi (ks. kohta 5.1).

#### *Pediatriset potilaat*

Apexxnar-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Erityisryhmät*

Apexxnar-valmisteen käytöstä erityisryhmille ei ole tietoja.

Prevenar 13 -rokotteen (pneumokokkikonjugaattirokote, joka sisältää kolmetoista samaa konjugoitua polysakkaridia kuin Apexxnar) käytöstä aikuisille, joilla on tavanomaista suurempi pneumokokki-infektion riski joko immuunivajeen vuoksi tai luuydinsiirron jälkeen, on vähän kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Näiden tietojen perusteella suositeltiin seuraavaa annostusta Prevenar 13 -rokotteelle:

- Henkilöille, joilla on tavanomaista suurempi pneumokokki-infektion riski (kuten ne, joilla on sirppisoluanemia tai HIV-infektio), sekä henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu yhdellä tai useammalla annoksella 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, suositeltiin annettavaksi ainakin yksi Prevenar 13 -annos.
- Henkilöille, joille on tehty hematopieettinen kantasolusiirto, suositeltava Prevenar 13 -rokotussarja koostui neljästä 0,5 ml:n annoksesta. Perusrokotussarja koostui kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan 3–6 kuukauden kuluttua hematopieettisesta kantasolusiirrosta. Perusrokotussarjassa annosväli on vähintään 1 kuukausi. Neljäs (tehoste)annos suositeltiin annettavaksi 6 kuukauden kuluttua perussarjan kolmannesta annoksesta (ks. kohta 5.1).

*Katso myös kohdat 4.4 ja 5.1.*

### Antotapa

Vain lihakseen.

Yksi Apexxnar-annos (0,5 ml) annetaan lihakseen, mieluiten hartialihakseen, välttämällä huolellisesti injisoimasta hermoihin ja verisuoniin tai niiden läheisyyteen.

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet rokotteen käsittelyyn ennen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai difteriatoksoidille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Apexxnar-rokotetta ei saa antaa laskimoon.

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Yliherkkyys

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden antamisen yhteydessä, rokotettaessa on oltava saatavissa asianmukainen hoito ja valvonta rokotuksen jälkeen ilmenevän harvinaisen anafylaktisen reaktion varalta.

#### Samanaikainen sairaus

Rokotuksen antoa pitää siirtää myöhemmäksi, jos henkilöllä on akuutti vaikea kuumesairaus. Rokotusta ei kuitenkaan pidä siirtää lievän infektion, kuten nuhakuumeen, vuoksi.

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Rokotteen antamisessa on oltava varovainen, jos henkilöllä on trombosytopenia tai hyytymishäiriö, sillä lihakseen annon jälkeen voi esiintyä verenvuotoa.

Hyytymishäiriötä sairastavan potilaan verenvuotoriski on arvioitava huolellisesti ennen minkään rokotteen antamista lihakseen; antoa ihon alle pitää harkita, jos odotettavissa oleva hyöty on selvästi suurempi kuin riskit.

#### Suoja pneumokokkitautia vastaan

Apexxnar suojaa vain niitä *Streptococcus pneumoniae* serotyyppejä vastaan, joita rokote sisältää. Se ei anna suojaa muita invasiivisia sairauksia tai keuhkokuumetta aiheuttavia mikrobeja vastaan. Apexxnar ei muiden rokotteiden tavoin välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja invasiiviselta pneumokokkitaudilta tai keuhkokuumeelta. Kysy oman maasi viimeisimmät epidemiologiset tiedot asianomaiselta kansalliselta organisaatiolta.

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoa Apexxnar-rokotteesta immuunipuutteisilla henkilöillä ei ole käytettävissä. Rokotusta pitää harkita potilaskohtaisesti.

Pneumokokkirokotteista saadun kokemuksen perusteella joillakin henkilöillä, joiden immuniteetti on muuttunut, immuunivaste Apexxnar-rokotteelle voi olla tavanomaista heikompi.

Vasta-ainevaste aktiivisessa immunisaatiossa saattaa olla heikentynyt henkilöillä, joilla immuunivaste on alentunut joko immunosuppressiivisen hoidon, synnynnäisen immuunivajeen, HIV-infektion tai muiden syiden takia. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja Prevenar 13 -rokotteen (pneumokokkikonjugaattirokote, joka sisältää kolmetoista samaa konjugoitua polysakkaridia kuin Apexxnar) käytöstä henkilöillä, joilla on HIV-infektio tai joille on tehty hematopoiieettinen kantasolusiirto, on saatavissa vain pienestä joukosta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Varsinaiset vertailukelpoisuuden (non-inferiority) kriteerit täyttyivät kaikissa tutkituissa aikuisten ikäryhmissä, vaikka lähes kaikkien serotyypin titterien geometrinen keskiarvojen havaittiin olevan Apexxnar-rokotteella numeerisesti pienemmät kuin Prevenar 13 -rokotteella (ks. kohta 5.1). Tämän havainnon kliinistä merkitystä immuunipuutteilla henkilöillä ei kuitenkaan tiedetä.

#### Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Apexxnar-rokote voidaan antaa samanaikaisesti kausi-influenssarokotteen (nelivalenttinen influenssarokote [QIV]; pinta-antigeeni, inaktivoitu, sisältää adjuvanttia) kanssa. Henkilöille, joilla on perussairauksia, joihin liittyy suuri hengenvaarallisen pneumokokkitaudin kehittymisen riski, voidaan harkita QIV-rokotteen ja Apexxnar-rokotteen antamista erikseen (esim. noin 4 viikon välein). Satunnaistetussa kaksoissokotutkimuksessa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla aikuisilla (B7471004) immuunivaste oli muodollisesti vertailukelpoinen (non-inferior), mutta annettaessa Apexxnar-rokote samanaikaisesti kausi-influenssarokotteen (nelivalenttinen influenssarokote [QIV]; pinta-antigeeni, inaktivoitu, sisältää adjuvanttia) kanssa kaikkien Apexxnar-rokotteeseen sisältyvien pneumokokkiserotyyppien titterien havaittiin olevan numeerisesti matalammat verrattuna siihen, kun Apexxnar-rokote annettiin yksinään. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Apexxnar-rokote voidaan antaa samanaikaisesti *COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) kanssa*.

Apexxnar-rokotteen käytöstä samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa ei ole tietoja.

Injektoitavat rokotteet tulee aina antaa eri pistoskohtiin.

Apexxnar-rokotetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden/lääkevalmisteiden kanssa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Apexxnar-rokotteen käytöstä raskaana olevilla naisilla.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Apexxnar-rokotteen antamista raskauden aikana tulee harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat äidille ja sikiölle aiheuttavia mahdollisia riskejä suuremmat.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö Apexxnar ihmisen rintamaitoon.

## Hedelmällisyys

Tietoja Apexxnar-rokotteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Apexxnar-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkut kohdassa 4.8 mainitut vaikutukset voivat kuitenkin vaikuttaa tilapäisesti ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### *18 vuotta täyttäneet osallistujat*

Apexxnar-rokotteen turvallisuutta arvioitiin kuudessa kliinisessä tutkimuksessa (kaksi faasin 1, yksi faasin 2 ja kolme faasin 3 tutkimusta) 4 552:lla 18 vuotta täyttäneellä osallistujalla ja 2 496:lla vertailuryhmien osallistujalla.

Faasin 3 tutkimuksissa 4 263 osallistujaa sai Apexxnar-rokotetta. Näistä 1 798 oli 18–49-vuotiaita osallistujia, 334 oli 50–59-vuotiaita ja 2 131 oli 60-vuotiaita ja vanhempia osallistujia (1 138 oli 65-vuotiaita ja vanhempia). Faasin 3 tutkimuksissa Apexxnar-rokotetta saaneista 3 639 osallistujaa ei ollut aiemmin saanut pneumokokkrokotteita, 253 oli saanut Pneumovax 23 -rokotetta (pneumokokkipolysakkaridirokote [23-valentinen]; PPSV23) ( $\geq 1 - \leq 5$  vuotta ennen tutkimukseen mukaan tuloa), 246 oli saanut aiemmin vain Prevenar 13 -rokotetta ( $\geq 6$  kuukautta ennen tutkimukseen mukaan tuloa) ja 125 oli saanut aiemmin Prevenar 13 -rokotetta ja sen jälkeen PPSV23-rokotetta (PPSV23-annos  $\geq 1$  vuosi ennen tutkimukseen mukaan tuloa).

Faasin 3 tutkimuksen B7471007 (pivotaalitutkimus 1007) osallistujien haittatapahtumat arvioitiin 1 kuukauden ajan rokotuksen jälkeen sekä vakavat haittatapahtumat 6 kuukauden ajan rokotuksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa 447 osallistujaa oli iältään 18–49-vuotiaita, 445 osallistujaa oli 50–59-vuotiaita, 1 985 oli 60–64-vuotiaita, 624 oli 65–69-vuotiaita, 319 oli 70–79-vuotiaita ja 69 osallistujaa oli  $\geq 80$ -vuotiaita.

Tutkimusten 1007 ja B7471008 (Faasi 3, erien yhdenmukaisuustutkimus 1008) iältään 18–49-vuotiailla osallistujilla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (79,2 %), lihaskipu (62,9 %), väsymys (46,7 %), päänsärky (36,7 %) ja nivelkipu (16,2 %). Tutkimuksen 1007 iältään 50–59-vuotiailla osallistujilla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (72,5 %), lihaskipu (49,8 %), väsymys (39,3 %), päänsärky (32,3 %) ja nivelkipu (15,4 %). Tutkimuksen 1007 iältään  $\geq 60$ -vuotiailla osallistujilla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (55,4 %), lihaskipu (39,1 %), väsymys (30,2 %), päänsärky (21,5 %) ja nivelkipu (12,6 %). Nämä olivat vaikeusasteeltaan tavallisesti lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutaman päivän kuluttua rokotuksesta.

Faasin 3 tutkimuksessa B7471006 (tutkimus 1006) arvioitiin Apexxnar-rokotetta  $\geq 65$ -vuotiailla osallistujilla, joiden edeltävä pneumokokkrokotusstatus vaihteli (rokotettu aiemmin PPSV23-rokotteella, Prevenar 13 -rokotteella tai Prevenar 13 -rokotteella ja sen jälkeen PPSV23-rokotteella). Tässä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat esiintyvyydeltään samankaltaisia kuin haittavaikutukset, joita havaittiin  $\geq 60$ -vuotiailla osallistujilla tutkimuksessa 1007. Injektiokohdan kipu (61,2 %) oli hieman yleisempää osallistujilla, jotka oli aiemmin rokotettu Prevenar 13 -rokotteella, ja nivelkipu (16,8 %) oli hieman yleisempää osallistujilla, jotka oli aiemmin rokotettu Prevenar 13 -rokotteella ja sen jälkeen PPSV23-rokotteella.

## Haittavaikutustaulukko

Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset esitetään jäljempänä taulukkona.

### *Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset*

Apexxnar sisältää 13 samaa serotyypispesifistä konjugoitua kapselipolysakkaridia ja samat rokotteen apuaineet kuin Prevenar 13 -rokote, joten Apexxnar-valmisteen osalta esitetään Prevenar 13 -rokotteella jo tunnistetut haittavaikutukset. Taulukossa 1 esitetään faasin 3 Apexxnar-tutkimuksissa missä tahansa Apexxnar-ryhmässä rokotuksen jälkeen raportoidut haittavaikutukset, paikalliset vaikutukset tai systeemiset tapahtumat niiden suurimman esiintyvyyden mukaan. Apexxnar-rokotteen turvallisuusprofiili oli kliinisissä tutkimuksissa samankaltainen kuin Prevenar 13 -rokotteen turvallisuusprofiili. Uusia haittavaikutuksia Prevenar 13 -rokotteeseen verrattuna ei havaittu.

Haittavaikutukset on lueteltu kussakin elinjärjestelmässä esiintyvyyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1. Kliinisissä Apexxnar-tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Esiintyvyyden tuntematon</b>
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, mukaan lukien kasvojen turvotus, dyspnea, bronkospasmi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Vähentynyt ruokahalu <sup>a</sup>
Hermosto	Päänsärky			
Ruoansulatuselimistö			Ripuli <sup>a</sup> Pahoinvointi Oksentelu <sup>a</sup>	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma <sup>a</sup> Angioedeema	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Lihaskipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan kipu/arkuus Väsytys	Pistoskohdan kovettuma/turvotus <sup>a</sup> Pistoskohdan eryteema <sup>a</sup> Kuume	Pistoskohdan kutina Lymfadenopatia Pistoskohdan urtikaria Vilunväristykset <sup>a</sup>	Käsivarren liikerajoitus <sup>a</sup>

a. Tapahtumia raportoitu kliinisissä Prevenar 13 -tutkimuksissa esiintyvyydellä hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ). Vähentynyttä ruokahalua ja käsivarren liikerajoitusta ei raportoitu faasin 3 Apexxnar-tutkimuksissa aikuisilla, joten esiintyvyys on tuntematon.

*Turvallisuus aikuisille samanaikaisesti annettavien rokotteiden kanssa*

Kun Apexxnar-rokotetta annettiin iältään  $\geq 65$ -vuotiaalle aikuisille yhdessä kolmannen (tehoste) COVID-19-mRNA-rokoteannoksen (nukleosidimuokattu) kanssa, siedettävyyprofiili muistutti yleisesti yksinään annetun COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) siedettävyyprofiilia. Turvallisuusprofiilissa oli joitakin eroja Apexxnar-rokotteen yksinään antoon verrattuna. Faasin 3 tutkimuksessa B7471026 (tutkimus 1026) kuumetta (13,0 %) ja vilunväristyksiä (26,5 %) raportoitiin samanaikaisessa annossa hyvin yleisesti. Rokotteet samanaikaisesti saaneiden ryhmässä raportoitiin myös yksi huimausta (0,5 %) koskenut tapaus.

#### *Valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset*

Taulukossa 2 esitetään Prevenar 13 -rokotteen käytössä markkinoille tulon jälkeen spontaanisti raportoidut haittavaikutukset, joita voi esiintyä myös Apexxnar-rokotetta käytettäessä. Prevenar 13 -rokotteen markkinoille tulon jälkeinen turvallisuutta koskeva kokemus on oleellinen myös Apexxnar-rokotteen kannalta, koska Apexxnar sisältää kaikkia Prevenar 13 -rokotteen komponentteja (polysakkaridikonjugaatit ja apuaineet). Nämä tapahtumat raportoitiin vapaaehtoisesti potilasjoukosta, jonka kokoa ei tiedetä. Sen vuoksi niiden esiintyvyyttä ei voida arvioida luotettavasti eikä kaikkien tapahtumien osalta voida varmistaa syy-yhteyttä rokotteelle altistumiseen.

#### **Taulukko 2. Prevenar 13 -rokotteella todetut haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys tuntematon</b>
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, mukaan lukien sokki
Iho ja ihonalainen kudus	Erythema multiforme
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan dermatiitti

Tapahtumat raportoitu spontaanisti Prevenar 13 -rokotteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä, joten esiintyvyyttä ei voitu saatavissa olevan tiedon perusteella arvioida ja esiintyvyys on tuntematon.

#### Lisätietoja Prevenar 13 -tutkimusten erityisryhmistä

HIV-infektoituneilla  $\geq 18$ -vuotiailla osallistujilla haittavaikutusten esiintyvyydet olivat samankaltaisia kuin taulukossa 1, lukuun ottamatta kuumetta (5–18 %) ja oksentelua (8–12 %), jotka olivat hyvin yleisiä, ja pahoinvointia (< 1–3 %), joka oli yleistä.

Osallistujilla ( $\geq 18$ -vuotiailla), joille on tehty hematopoeettinen kantasolusiirto, haittavaikutusten esiintyvyydet olivat samankaltaisia kuin taulukossa 1, lukuun ottamatta kuumetta (4–15 %), oksentelua (6–21 %) ja ripulia (25–36 %), jotka olivat hyvin yleisiä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Apexxnar-yliannostus on epätodennäköistä, koska rokote saatavissa esitetyssä ruiskussa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pneumokokkirokotteet; ATC-koodi: J07AL02

#### Vaikutusmekanismi

Apexxnar sisältää 20:n pneumokokkiserotyypin kapselin polysakkaridia, jotka kaikki on konjugoitu CRM<sub>197</sub>-kantajaproteiiniin. CRM<sub>197</sub>-kantajaproteiini muuttaa immuunivasteen polysakkarideille T-soluriippumattomasta vasteesta T-soluriippuvaiseksi vasteeksi. T-soluriippuvainen vaste johtaa sekä tehostuneeseen vasta-ainevasteeseen että B-muistisolujen muodostumiseen ja siten anamnestic (tehoste)vasteeseen altistuttaessa bakteerille uudelleen.

Rokotus Apexxnar-rokotteella indusoi vasta-ainetuotannon seerumissa ja immunologisen muistin rokotteen sisältämille serotyypeille. Aikuisilla ei ole tarkoin määritelty verenkierrassa olevaa vasta-ainepitoisuutta, joka korreloi pneumokokkitautia estävän suojan kanssa.

#### Kliininen teho

Apexxnar-rokotteella ei ole tehty tehotutkimuksia.

#### Immunogeenisuustiedot

##### *Kliiniset Apexxnar-tutkimukset aikuisilla*

Yhdysvalloissa ja Ruotsissa tehtiin kolme faasin 3 kliinistä tutkimusta, B7471006 (tutkimus 1006), B7471007 (tutkimus 1007) ja B7471008 (tutkimus 1008), joissa arvioitiin Apexxnar-rokotteen immunogeenisuutta aikuisilla eri ikäryhmissä ja osallistujilla, jotka joko eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkirokotetta tai oli aiemmin rokotettu Prevenar 13:lla tai PPSV23-rokotteella tai molemmilla.

Jokaisessa tutkimuksessa oli mukana terveitä osallistujia tai immunokompetentteja osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus, mukaan lukien krooninen sydän- ja verisuonisairaus, krooninen keuhkosairaus, munuaissairaus, diabetes, krooninen maksasairaus ja joilla oli terveydellisiä riskejä ja elintapoja (esim. tupakointi), joiden tiedetään lisäävän vakavan pneumokokkikeuhkokuumeen ja invasiivisen pneumokokkitaudin riskiä. Pivotaalitutkimuksessa (tutkimus 1007) tällaisia riskitekijöitä tunnistettiin 34 %:lla 60 vuotta täyttäneistä, 32 %:lla 50–59-vuotiaista ja 26 %:lla 18–49-vuotiaista. Stabiiliksi sairaudeksi määriteltiin tila, joka ei edeltäneiden 6 viikon aikana ollut vaatinut merkittäviä muutoksia hoitoon (eli siirtymistä toiseen lääkeryhmään kuuluvan lääkkeen käyttöön sairauden pahenemisen vuoksi) eikä sairaalahoitoa sairauden pahenemisen vuoksi tutkimusrokotteen saamista edeltäneiden 12 viikon aikana.

Apexxnar-rokotteen ja vertailtavien pneumokokkirokotteiden tuottamat immuunivasteet mitattiin jokaisessa tutkimuksessa määrittämällä opsonofagosyyttinen aktiivisuus (OPA). OPA-määrittäminen mittaa vasta-aineiden toiminnallisuutta *S. pneumoniae* vastaan.

##### *Apexxnar-rokotteen immuunivasteen vertailu Prevenar 13- ja PPSV23-rokotteiden immuunivasteisiin*

Apexxnar-rokotteella Yhdysvalloissa ja Ruotsissa tehdyssä satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä non-inferioriteettitutkimuksessa (pivotaalitutkimus 1007) 18 vuotta täyttäneet osallistujat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkirokotetta, otettiin mukaan yhteen kolmesta kohortista tutkimukseen tuloajankohdan iän perusteella (18–49 vuotta, 50–59 vuotta ja  $\geq 60$  vuotta) ja satunnaistettiin saamaan Apexxnar-rokotetta tai vertailuvalmistetta. 60 vuotta täyttäneet osallistujat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Apexxnar-rokotetta (n = 1 507) ja kuukausi sen jälkeen keittosuolaliuosta lumevalmisteenä tai Prevenar 13-rokotetta (n = 1 490) sekä kuukausi sen jälkeen



PPSV23-rokotetta. 18–49-vuotiaat ja 50–59-vuotiaat osallistujat satunnaistettiin (suhteessa 3:1) saamaan Apexxnar-annos (18–49-vuotiaat: n = 335; 50–59-vuotiaat: n = 334) tai Prevenar 13 -annos (18–49-vuotiaat: n = 112; 50–59-vuotiaat: n = 111).

Serotyypispesifiset opsonofagosyyttisen aktiivisuuden geometriset keskiarvotitterit (GMT) mitattiin ennen ensimmäistä rokotusta ja kuukausi kunkin rokotuksen jälkeen. Apexxnar-rokotteen aikaansaama serotyypikohtainen immuunivaste määritettynä opsonofagosyyttisen aktiivisuuden geometrisina keskiarvotittereinä oli vertailukelpoinen (non-inferior) vertailuvalmisteeseen nähden, jos geometristen keskiarvotittereiden kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli yli 0,5.

60 vuotta täyttäneiden osallistujien Apexxnar-rokotteen tuottamat immuunivasteet kaikille 13:lle yhteiselle serotyypille olivat vertailukelpoiset (non-inferior) Prevenar 13 -rokotteen tuottamien vasteiden kanssa vastaaville serotyypeille kuukausi rokotuksen jälkeen. Apexxnar-rokotteella havaitut yhteisten serotyypin titterien geometriset keskiarvot olivat yleensä numeerisesti pienemmät kuin Prevenar 13 -rokotteella (taulukko 3), mutta näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Apexxnar-rokotteen indusoimat immuunivasteet kuudelle lisäserotyypille seitsemästä olivat vertailukelpoiset (non-inferior) PPSV23-rokotteella aikaansaatuisten vasteiden kanssa samoille serotyypeille kuukausi rokotuksen jälkeen. Vaste serotyypille 8 ei täyttänyt ennalta määriteltyä vertailukelpoisuuden (non-inferiority) tilastollista kriteeriä (sillä geometristen keskiarvotittereiden kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli 0,49 eikä > 0,50) (taulukko 3). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Apexxnar-ryhmän muista serotyypin 8 päätetapahtumista tueksi tehdyt analyysit olivat suotuisat. Tällaisia olivat geometrisen keskiarvon nousu rokotusta edeltävästä tilanteesta 22,1-kertaiseksi kuukausi rokotuksen jälkeen, OPA-titterien nousu  $\geq 4$ -kertaiseksi 77,8 %:lla osallistujista rokotusta edeltävästä tilanteesta kuukausi rokotuksen jälkeen ja 92,9 %:lla osallistujista OPA-titterit  $\geq$  alempi määrittäysraja (LLOQ) kuukausi rokotuksen jälkeen.

**Taulukko 3. 60 vuotta täyttäneiden osallistujien OPA-titterien geometriset keskiarvot (GMT) kuukausi Apexxnar-rokotuksen jälkeen Prevenar 13 -rokotukseen verrattuna 13 yhteisen serotyypin ja PPSV23-rokotteen muiden 7 serotyypin osalta (tutkimus 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Apexxnar (N = 1157–1430)	Prevenar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Rokotteiden vertailu	
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT suhde <sup>e</sup>	95 %:n luottamusväli <sup>e</sup>
<b>Serotyyppi</b>					
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
<b>Muut serotyypit</b>					
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

**Taulukko 3. 60 vuotta täyttäneiden osallistujien OPA-titterien geometriset keskiarvot (GMT) kuukausi Apexxnar-rokotuksen jälkeen Prevenar 13 -rokotukseen verrattuna 13 yhteisen serotyypin ja PPSV23-rokotteen muiden 7 serotyypin osalta (tutkimus 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Apexxnar (N = 1157–1430)	Prevenar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Rokotteiden vertailu	
				GMT suhde <sup>e</sup>	95 %:n luottamusväli <sup>e</sup>
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>		
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

Lyhenteet: LLOQ = alempi määrittäjäraja; N = osallistujien lukumäärä; OPA = opsonofagosyyttinen aktiivisuus; PPSV23 = pneumokokkipolysakkaridirokote (23-valenttinen).

- Tutkimus 1007 tehtiin Yhdysvalloissa ja Ruotsissa.
- Serotyypin vertailukelpoisuus (non-inferiority) tavoitettiin, jos geometristen keskiarvotitterien (Apexxnar-rokotteen ja vertailurokotteen välinen suhde) kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli yli 0,5 (vertailukelpoisuuden kaksinkertainen kriteeri).
- Analyysissä määrittäjänsä alarajaksi (LLOQ) asetettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Arvioitavissa oleva immunogeenisuutta koskeva potilasjoukko.
- Geometriset keskititterit ja geometristen keskititterien suhteet sekä niihin liittyvät kaksisuuntaiset luottamusvälit perustuvat OPA-titterien log-muunnokseen regressiomallilla; regressiomalli huomioi rokoteryhmät, sukupuolen, tupakoinnin, iän vuosina rokotusajankohtana sekä lähtötilanteen OPA-titterien log-muunnoksen.

#### *Immunogeenisuus 18–59-vuotiailla*

Tutkimuksessa 1007 iältään 50–59-vuotiaat osallistujat ja 18–49-vuotiaat osallistujat satunnaistettiin (suhteessa 3:1) saamaan yhden Apexxnar- tai Prevenar 13 -rokotuksen. Serotyypispesifiset opsonofagosyyttisen aktiivisuuden (OPA) geometriset keskiarvotitterit mitattiin ennen rokotusta ja kuukausi rokotuksen jälkeen. Nuoremmilla osallistujilla havaittiin kummallekin rokotteelle suuremmat immuunivasteet kuin iäkkäämmillä osallistujilla. Käyttöaiheen tueksi vertailukelpoisuusanalyysi (non-inferiority) tehtiin serotyypeittäin siten, että Apexxnar-rokotetta verrattiin nuoremman ikäryhmän ja 60–64-vuotiaiden osallistujien välillä iältään 18–49-vuotiaille ja 50–59-vuotiaille aikuisille. Vertailukelpoisuus todettiin, jos kunkin 20 serotyypin titterien geometristen keskiarvojen kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja (Apexxnar 18–49-vuotiailla / 60–64-vuotiailla ja 50–59-vuotiailla / 60–64-vuotiailla) oli  $> 0,5$ . Apexxnar sai aikaan immuunivasteet kaikkia rokotteen 20 serotyyppiä vastaan kummassakin nuoremmassa ikäryhmässä, ja nämä vasteet olivat vertailukelpoiset (non-inferior) 60–64-vuotiailla kuukausi rokotuksen jälkeen todettuihin vasteisiin nähden (taulukko 4).

Deskriptiivistä *post hoc* -analyysiä ei ollut suunniteltu immunogeenisuutta koskevien arvioiden aktiiviseksi vertailukohdaksi, mutta se osoitti OPA-titterien geometristen keskiarvojen olevan 18–59-vuotiailla osallistujilla yleensä numeerisesti pienemmät kuin Prevenar 13 -rokotteella. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä.

Kuten edellä on mainittu, tähän tutkimukseen otettiin mukaan henkilöitä, joilla oli riskitekijöitä. Kaikissa tutkituissa ikäryhmissä osallistujilla, joilla oli riskitekijöitä, havaittiin yleensä numeerisesti heikompi immuunivaste verrattuna osallistujiin, joilla ei ollut riskitekijöitä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

**Taulukko 4. 18–49-vuotiaiden tai 50–59-vuotiaiden osallistujien OPA-titterien geometristen keskiarvojen (GMT) vertailu kuukausi Apexxnar-rokotuksen jälkeen 60–64-vuotiaisiin nähden (tutkimus 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	18–49-vuotiaat (N = 251–317)	60–64-vuotiaat (N = 765–941)	18–49-vuotiaat verrattuna 60–64- vuotiaisiin	50–59-vuotiaat (N = 266–320)	60–64-vuotiaat (N = 765–941)	50–59-vuotiaat verrattuna 60–64- vuotiaisiin
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT suhde <sup>e</sup> (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT suhde <sup>e</sup> (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>
<b>Serotyypit</b>						
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)
<b>Lisäserotyypit</b>						
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)

**Taulukko 4. 18–49-vuotiaiden tai 50–59-vuotiaiden osallistujien OPA-titterien geometrinen keskiarvojen (GMT) vertailu kuukausi Apexxnar-rokotuksen jälkeen 60–64-vuotiaisiin nähden (tutkimus 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	18–49-vuotiaat (N = 251–317)	60–64-vuotiaat (N = 765–941)	18–49-vuotiaat verrattuna 60–64- vuotiaisiin	50–59-vuotiaat (N = 266–320)	60–64-vuotiaat (N = 765–941)	50–59-vuotiaat verrattuna 60–64- vuotiaisiin
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT suhde <sup>e</sup> (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT suhde <sup>e</sup> (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>

Lyhenteet: LLOQ = alempi määrittämiss raja; N = osallistujien lukumäärä; OPA = opsonofagosyyttinen aktiivisuus; PPSV23 = pneumokokkipolysakkariidirokote (23-valentinen).

- Tutkimus 1007 tehtiin Yhdysvalloissa ja Ruotsissa.
- Serotyypin vertailukelpoisuus (non-inferiority) tavoitettiin, jos geometrinen keskititterien suhde (nuoremman ikäryhmän ja 60–64-vuotiaiden ikäryhmän suhde) kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli yli 0,5 (vertailukelpoisuuden kaksinkertainen kriteeri).
- Analyysissä määrittämiss alarajaksi (LLOQ) asetettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Arvioitavissa oleva immunogeenisuutta koskeva potilasjoukko.
- Geometriset keskiarvotitterit, geometrinen keskiarvotitterien suhteet sekä niiden kaksisuuntaiset luottamusvälit perustuivat OPA-titterien log-muunnokseen regressiomallilla; regressiomalli huomioi ikäryhmät, sukupuolen, tupakoinnin sekä lähtötilanteen OPA-titterien log-muunnoksen. Vertailut 18–49-vuotiaiden ja 60–64-vuotiaiden osallistujien välillä sekä 50–59-vuotiaiden ja 60–64-vuotiaiden osallistujien välillä perustuivat erillisiin regressiomalleihin.

*Apexxnar-rokotteen immunogeenisuus pneumokokkirokotteen aiemmin saaneilla aikuisilla*

Faasin 3 satunnaistettu, avoin kliininen tutkimus (tutkimus 1006) kuvasi Apexxnar-rokotteella aikaansaatuja immuunivasteita 65 vuotta täyttäneillä osallistujilla, jotka oli rokotettu aiemmin PPSV23-rokotteella, Prevenar 13 -rokotteella tai Prevenar 13 -rokotteella ja sen jälkeen PPSV23-rokotteella. Tutkimukseen osallistujat, jotka olivat aiemmin saaneet Prevenar 13 -rokotteen (rokotettu vain Prevenar 13:lla tai sen jälkeen PPSV23-rokotteella) otettiin tutkimukseen mukaan yhdysvaltalaisissa tutkimuskeskuksissa, kun taas pelkästään PPSV23-rokotteella aiemmin rokotettuja osallistujia otettiin tutkimuksen mukaan myös ruotsalaisissa tutkimuskeskuksissa (35,5 % tässä kategoriassa).

Apexxnar sai pneumokokkirokotuksen aiemmin saaneilla 65 vuotta täyttäneillä osallistujilla aikaan immuunivasteet kaikkia rokotteen 20 serotyyppiä vastaan (taulukko 5). Immuunivasteet olivat kummassakin ryhmässä heikommalla osallistujilla, jotka olivat aiemmin saaneet PPSV23-rokotuksia.

**Taulukko 5. Pneumokokkien OPA-titterien geometriset keskiarvot (GMT) ennen Apexxnar-rokotusta ja kuukausi Apexxnar-rokotuksen jälkeen 65 vuotta täyttäneillä osallistujilla, jotka olivat aiemmin saaneet pneumokokkirokotuksen (tutkimus 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Vain aiempi PPSV23		Vain aiempi Prevenar 13		Aiempi Prevenar 13 ja PPSV23	
	Ennen rokotusta (N = 208–247)	Rokotuksen jälkeen (N = 216–246)	Ennen rokotusta (N = 210–243)	Rokotuksen jälkeen (N = 201–243)	Ennen rokotusta (N = 106–121)	Rokotuksen jälkeen (N = 102–121)
	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>
<b>Serotyyppi</b>						
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)

**Taulukko 5. Pneumokokkien OPA-titterien geometriset keskiarvot (GMT) ennen Apexxnar-rokotusta ja kuukausi Apexxnar-rokotuksen jälkeen 65 vuotta täyttäneillä osallistujilla, jotka olivat aiemmin saaneet pneumokokkrokotuksen (tutkimus 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Vain aiempi PPSV23		Vain aiempi Prevenar 13		Aiempi Prevenar 13 ja PPSV23	
	Ennen rokotusta (N = 208–247)	Rokotuksen jälkeen (N = 216–246)	Ennen rokotusta (N = 210–243)	Rokotuksen jälkeen (N = 201–243)	Ennen rokotusta (N = 106–121)	Rokotuksen jälkeen (N = 102–121)
	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>	GMT (95 %:n luottamusväli) <sup>e</sup>
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)
<b>Lisäserotyypit</b>						
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)

Lyhenteet: LLOQ = alempi määrittämiss raja; N = osallistujien lukumäärä; OPA = opsonofagosyyttinen aktiivisuus; PPSV23 = pneumokokkipolysakkaridirokote (23-valenttinen).

- Tutkimus 1006 tehtiin Yhdysvalloissa ja Ruotsissa.
- Analyysissä määrittämiss alarajaksi (LLOQ) asetettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- Arvioitavissa oleva immunogeenisuutta koskeva potilasjoukko.
- Avoin Apexxnar-rokotus.
- Kaksisuuntaiset luottamusvälit perustuvat Studentin t-jakaumaan.

#### Erityisryhmien immuunivasteet

Seuraavassa kuvattuja sairauksia sairastavilla henkilöillä on suurentunut riski sairastua pneumokokkitautiin.

Apexxnar-rokotteella ei ole tehty tutkimuksia HIV-infektiota sairastavilla ja luuydinsiirteen saaneilla.

Prevenar 13 -rokotteen (pneumokokkikonjugaattirokote, joka sisältää kolmetoista samaa konjugoitua polysakkaridia kuin Apexxnar) käytöstä aikuisilla, joilla on HIV-infektio tai jotka ovat saaneet luuydinsiirron, on vähän kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta.

Kaikkien analysoitujen ikäryhmien osallistujilla, jotka olivat terveitä tai joilla oli stabiili krooninen sairaus, joka ei vaikuta immuniteettiin, immuunivasteet Apexxnar-rokotteelle olivat heikommät kuin Prevenar 13 -rokotteelle, vaikka ne olivatkin ennalta määritetyissä vertailukelpoisuuden (non-inferiority) marginaaleissa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

### *HIV-infektio*

#### *Aikuiset, joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella*

Tutkimuksessa 6115A1-3002 (B1851021) 152 HIV-infektioitunutta 18 vuotta täyttäneitä osallistujaa (CD4-määrät  $\geq 200$  solua/ $\mu$ l, virustaakka  $< 50\,000$  kopiota/ml eikä aktiivisia AIDSiin liittyviä sairauksia), joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella, otettiin tutkimukseen mukaan. He saivat 3 annosta Prevenar 13 -rokotetta. Yleisten suositusten mukaisesti heille annettiin sen jälkeen yksi annos PPSV23-rokotetta. Rokotteet annettiin kuukauden välein. Immuunivasteet määriteltiin 131–137 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi jokaisen rokoteannoksen jälkeen. Ensimmäinen annos Prevenar 13 -rokotetta sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat immunoglobuliini G (IgG) -luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuina sekä pitoisuuksina (pitoisuuden geometrinen keskiarvo, GMC) että OPA GMT -arvoina mitattuna. Toisen ja kolmannen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat samanlaisia tai suurempia ensimmäisen annoksen jälkeiseen vasteeseen verrattuina.

#### *Aikuiset, jotka oli aiemmin rokotettu PPSV23-rokotteella*

Tutkimuksessa 6115A1-3017 (B1851028) immuunivasteen arviointi tehtiin 329 osallistujalle, joilla oli HIV-infektio, jotka olivat 18 vuotta täytäneitä (CD4+-T-solunäärä  $\geq 200$  solua/ $\mu$ l ja virustaakka  $< 50\,000$  kopiota/ml) ja jotka olivat aiemmin saaneet PPSV23-rokotteen vähintään 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Osallistujat saivat 3 annosta Prevenar 13 -rokotetta: ensimmäinen annos annettiin tutkimuksen alussa, toinen 6 kk:n ja kolmas 12 kk:n kuluttua ensimmäisestä Prevenar 13 -annoksesta. Ensimmäinen annos Prevenar 13 -rokotetta sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuina pitoisuuksina (GMC) ja OPA GMT -arvoina mitattuna. Toisen ja kolmannen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat verrattavissa ensimmäisen annoksen jälkeiseen vasteeseen tai ne olivat sitä suurempia. Kaksi tai useampia PPSV23-annoksia aiemmin saaneiden osallistujien immuunivasteet olivat samankaltaiset kuin osallistujilla, jotka olivat aiemmin saaneet kerta-annoksen.

### *Hematopoeettinen kantasolusiirto*

Tutkimuksessa 6115A1-3003 (B1851022) oli 190 iältään 18 vuotta täyttäneitä osallistujaa, joille oli tehty allogeeninen hematopoeettinen kantasolusiirto, ja he saivat 3 annosta Prevenar 13 -rokotetta annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos annettiin 3–6 kuukauden kuluttua hematopoeettisesta kantasolusiirrosta. Neljäs Prevenar 13 -(tehoste)annos annettiin 6 kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Yleisten suositusten mukaisesti heille annettiin kuukauden kuluttua neljännestä Prevenar 13 -annoksesta yksi annos PPSV23-rokotetta. Immuunivasteet mitattuina IgG GMC -pitoisuuksina määriteltiin 130–159 arviointiin sopivalta osallistujalta noin kuukausi rokoteannoksen jälkeen. Jokainen Prevenar 13 -annos sai aikaan suurentuneen vasta-ainevasteen. Neljännen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat kaikkien serotyypin kohdalla kolmannen annoksen jälkeiseen vasteeseen verrattuina.

Tämä tutkimus osoitti, että neljä Prevenar 13 -annosta indusoi samankaltaiset IgG-pitoisuudet kuin kerta-annos samaan ikäryhmään kuuluvien terveiden osallistujien seerumissa.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Apexnar-valmisteen käytöstä *Streptococcus pneumoniae* aiheuttaman taudin ehkäisyssä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Meripihkahappo  
Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Ks. adjuvantit kohdasta 2.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

24 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Esitäytetyt ruiskut pitää säilyttää jääkaapissa vaakatasossa suspension uudelleensekoittamiseen kuluvan ajan minimoimiseksi.

Ei saa jäätyä. Hävitä rokote, jos se on jäänyt.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna rokote tulee käyttää heti jääkaapista ottamisen jälkeen.

Säilyvyystiedot osoittavat rokotteen säilyvyydeksi 96 tuntia 8–25 °C:n lämpötilassa säilytettynä tai 72 tuntia 0–2 °C:n lämpötilassa säilytettynä. Apexnar on näiden ajanjaksojen päättyessä käytettävä tai hävitettävä. Nämä tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille ohjeellisiksi vain tilapäisten lämpötilapoikkeamien yhteydessä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

0,5 ml injektioestettä, suspensiota, esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jonka kärjessä on korkki (synteettistä isopreeni-bromobutyylilikumiseosta) ja männän tulppa (klooributyylilikumia).

Pakkauskooot 1, 10 ja 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on neula tai ei ole neulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

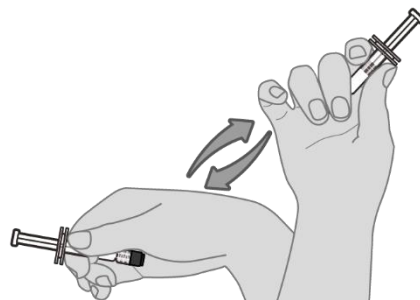
## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspension sisältävässä esitäytetyssä ruiskussa voidaan säilytyksen aikana havaita valkoista sakkaa ja pinnalla kirkas liuos. Esitäytetyt ruiskut pitää säilyttää vaakatasossa suspension uudelleensekoittamiseen kuluvan ajan minimoimiseksi.

### Käyttöön valmistelu

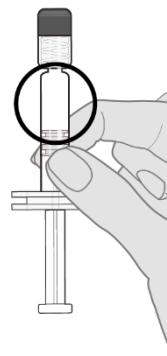
#### **Vaihe 1. Rokotteen uudelleensekoittaminen suspensioksi**

Pidä esitäytettyä ruiskua peukalon ja etusormen välissä vaakatasossa ja ravista voimakkaasti, kunnes ruiskun sisältö on homogeeninen valkoinen suspensio. Älä käytä rokotetta, jos se ei sekoitu suspensioksi.



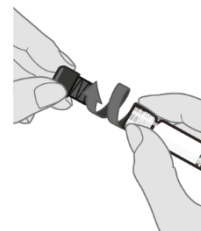
#### **Vaihe 2. Silmämääräinen tarkistus**

Tarkista rokote silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole suuria hiukkasia eikä värimuutosta. Älä käytä, jos havaitset suuria hiukkasia tai värimuutoksen. Jos rokote ei ole homogeeninen valkoinen suspensio, toista vaiheet 1 ja 2.



#### **Vaihe 3. Irrota ruiskun korkki**

Irrota ruiskun korkki Luer lock -liittimestä kiertämällä korkkia hitaasti vastapäivään. Pidä samalla kiinni Luer lock -liittimestä.



Huom.: Ruiskun korkkia irrotettaessa on varottava tarkoin painamasta ulos vedettynä olevaa männän vartta.

#### **Vaihe 4. Kiinnitä steriili neula**

Kiinnitä esitäytettyyn ruiskuun lihakseen antoon soveltuva neula pitämällä kiinni Luer lock -liittimestä ja kiertämällä neulaa myötäpäivään.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. helmikuuta 2022

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.12.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.