

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Apexxnar suspensie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (20-valent, adsorbit)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză (0,5 ml) conține:

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

<sup>1</sup>Conjugată cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub> (aproximativ 51 μg per doză)

<sup>2</sup>Adsorbit pe fosfat de aluminiu (0,125 miligrame de aluminiu pe doză)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.  
Vaccinul este o suspensie albă, omogenă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă în scopul prevenirii bolii invazive și a pneumoniei determinate de *Streptococcus pneumoniae* la persoane cu vârsta de 18 ani și peste.

Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații privind protecția împotriva serotipurilor pneumococice specifice.

Apexxnar trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

#### *Persoane cu vârsta de 18 ani și peste*

Apexxnar trebuie administrat ca doză unică la persoane cu vârsta de 18 ani și peste.

Necesitatea revaccinării cu o doză ulterioară de Apexxnar nu a fost stabilită.

Nu există date disponibile pentru Apexxnar privind vaccinarea secvențială cu alte vaccinuri pneumococice sau o doză de rapel. Pe baza experienței clinice cu Prevenar 13 (un vaccin pneumococic conjugat care conține 13 polizaharide capsulare pneumococice conjugate, care sunt incluse și în Apexxnar), dacă se consideră necesară utilizarea unui vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent (Pneumovax 23 [PPSV23]), Apexxnar trebuie administrat primul (vezi pct. 5.1).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Apexxnar la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Grupe speciale de pacienți*

Nu există date despre Apexxnar la grupe speciale de pacienți.

Sunt disponibile date limitate din studiile clinice cu Prevenar 13 (un vaccin pneumococic conjugat care conține 13 polizaharide capsulare pneumococice conjugate, care sunt incluse și în Apexxnar) la adulți prezentând un risc crescut de infecție pneumococică, fie persoane imunocompromise, fie după transplant de măduvă osoasă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pe baza acestor date, au fost recomandate următoarele doze pentru Prevenar 13:

- Persoanelor cu risc mai mare de infecție pneumococică (de exemplu, persoane cu siclemie sau infecție HIV), incluzând persoanele vaccinate anterior cu 1 sau mai multe doze de PPSV23, li s-a recomandat administrarea cel puțin a unei doze de Prevenar 13.
- La persoanele cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), schema de imunizare recomandată cu Prevenar 13 a constat din 4 doze, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară a constat din 3 doze, cu prima doză administrată la 3 până la 6 luni după TCSH și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. O doză de rapel a fost recomandată la 6 luni după cea de-a treia doză (vezi pct. 5.1).

Vă rugăm să consultați, de asemenea, pct. 4.4. și 5.1.

### Mod de administrare

Numai pentru administrare intramusculară.

O doză (0,5 ml) de Apexxnar trebuie administrată intramuscular, de preferat în mușchiul deltoid, cu grijă pentru a evita injectarea în sau în apropierea nervilor sau vaselor de sânge.

Pentru instrucțiuni privind manipularea vaccinului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la toxoidul difteric.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu injectați Apexxnar intravascular.

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie întotdeauna disponibile imediat, în cazul apariției reacțiilor anafilactice rare care pot să apară după administrarea vaccinului.

#### Afecțiuni concomitente

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu o afecțiune febrilă acută severă. Pe de altă parte, prezența unei infecții minore, de exemplu o răceală, nu este un motiv de amânare a vaccinării.

#### Trombocitopenia și tulburările de coagulare

Vaccinul trebuie administrat cu precauție la persoanele cu trombocitopenie sau o tulburare de coagulare deoarece poate apărea hemoragie după administrarea intramusculară.

Riscul hemoragic la pacienții cu tulburări de coagulare trebuie atent evaluat înainte de administrarea intramusculară a oricărui vaccin, și trebuie avută în vedere administrarea subcutanată dacă beneficiul potențial depășește în mod clar riscurile.

#### Protecția împotriva bolii pneumococice

Apexxnar protejează numai împotriva serotipurilor de *Streptococcus pneumoniae* incluse în vaccin, și nu împotriva altor microorganisme care determină boală invazivă sau pneumonie. La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Apexxnar să nu asigure protecția tuturor persoanelor cărora li se administrează vaccinul pentru boală pneumococică invazivă sau pneumonie. Pentru cele mai recente informații epidemiologice disponibile în țara dumneavoastră, trebuie să vă consultați cu autoritatea națională competentă.

#### Persoane imunocompromise

Nu sunt date privind siguranța și imunogenitatea Apexxnar pentru persoane aparținând grupurilor cu status imunitar compromis. Vaccinarea trebuie avută în vedere în funcție de cazurile individuale.

Pe baza experienței cu vaccinurile pneumococice, unele persoane cu status imunitar alterat pot avea răspunsuri imune reduse la Apexxnar.

Persoanele cu afectare a răspunsului imun, cauzată fie de administrarea terapiei imunosupresoare, fie de un defect genetic, fie de virusul imunodeficienței umane (HIV), fie din alte cauze, pot avea un răspuns scăzut al secreției de anticorpi la imunizarea activă. Relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

Sunt disponibile informații referitoare la siguranța și imunogenitatea Prevenar 13 (un vaccin pneumococic conjugat care conține 13 polizaharide capsulare pneumococice conjugate, care sunt incluse și în Apexxnar) pentru un număr limitat de persoane cu infecție cu HIV sau cu TCSH (vezi pct. 4.8 și 5.1). La adulți din toate grupele de vârstă studiate, au fost îndeplinite criteriile formale de non-inferioritate, deși au fost observate medii geometrice ale titrurilor numerice mai scăzute cu Apexxnar pentru majoritatea serotipurilor, comparativ cu Prevenar 13 (vezi pct. 5.1), totuși, nu este cunoscută semnificația clinică a acestei observații pentru persoanele imunocompromise.

#### Excipient

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Întotdeauna, diferitele vaccinuri injectabile trebuie administrate în locuri diferite de vaccinare.

A nu se amesteca Apexxnar în aceeași seringă cu alte vaccinuri sau medicamente.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea Apexxnar la femeile gravide.

Studiile la animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte toxice asupra funcției de reproducere.

Administrarea Apexxnar în timpul sarcinii trebuie avută în vedere numai atunci când beneficiile potențiale depășesc orice risc potențial pentru mamă și făt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Apexxnar se elimină în laptele uman.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date despre efectul Apexxnar asupra fertilității. Studiile la animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte toxice asupra fertilității feminine (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Apexxnar nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre efectele menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### *Participanți cu vârsta de 18 ani și peste*

Siguranța Apexxnar a fost evaluată la 4552 participanți cu vârsta de 18 ani și peste în șase studii clinice (două de fază 1, unul de fază 2 și trei de fază 3), și la 2496 participanți din grupurile de control. În studiile de fază 3, la 4263 participanți s-a administrat Apexxnar. Acestea au inclus 1798 participanți cu vârsta de la 18 până la 49 ani, 334 participanți cu vârsta de la 50 până la 59 ani și 2131 participanți

cu vârsta de 60 de ani și peste (1138 cu vârsta de 65 de ani și peste). Dintre participanții cărora li s-a administrat Apexxnar în studiile de fază 3, 3639 nu mai fuseseră anterior vaccinați cu vaccinuri pneumococice, la 253 se administrase anterior Pneumovax 23 (vaccin pneumococic polizaharidic [23-valent]; PPSV23) ( $\geq 1$  până  $\leq 5$  ani anterior înrolării), la 246 se administrase anterior doar Prevenar 13 ( $\geq 6$  luni anterior înrolării), și la 125 se administrase anterior Prevenar 13 urmat de PPSV23 (doza de PPSV23  $\geq 1$  an anterior înrolării).

Participanții la studiul de fază 3 B7471007 (studiul pivot 1007) au fost evaluați pentru evenimente adverse timp de 1 lună după vaccinare, și pentru evenimente adverse severe timp de 6 luni după vaccinare. Acest studiu a inclus 447 participanți cu vârsta de la 18 până la 49 de ani, 445 participanți cu vârsta de la 50 până la 59 de ani, 1985 participanți cu vârsta de la 60 până la 64 de ani, 624 participanți cu vârsta de la 65 până la 69 de ani, 319 participanți cu vârsta de la 70 până la 79 de ani și 69 participanți cu vârsta  $\geq 80$  de ani.

La participanții cu vârsta de la 18 până la 49 de ani, în studiile 1007 și studiul de fază 3 B7471008 (Studiul de consistență a lotului 1008), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost durere la locul de injectare (79,2%), durere musculară (62,9%), fatigabilitate (46,7%), cefalee (36,7%) și durere articulară (16,2%). La participanții cu vârsta de la 50 până la 59 de ani în studiul 1007, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost durere la locul de injectare (72,5%), durere musculară (49,8%), fatigabilitate (39,3%), cefalee (32,3%) și durere articulară (15,4%). La participanții cu vârsta  $\geq 60$  ani în studiul 1007, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost durere la locul de injectare (55,4%), durere musculară (39,1%), fatigabilitate (30,2%), cefalee (21,5%) și durere articulară (12,6%). Acestea au fost de obicei ușoare până la moderate ca intensitate și s-au remis în interval de câteva zile după vaccinare.

Studiul B7471006 de fază 3 (Studiul 1006) a evaluat Apexxnar la participanți cu vârsta  $\geq 65$  ani cu un status anterior privind vaccinarea antipneumococică variabil (anterior PPSV23, anterior Prevenar 13 sau anterior Prevenar 13 urmat de PPSV23). În acest studiu, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în rândul participanților au fost similare ca frecvență cu cele descrise în rândul participanților cu vârsta  $\geq 60$  de ani în Studiul 1007, cu durere la locul injectării ușor mai mare (61,2%) la participanții cărora li s-a administrat Prevenar 13 anterior și dureri articulare (16,8%) la participanții cărora li s-a administrat Prevenar 13 anterior, urmat de PPSV23.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel din studiile clinice de fază 3 și din experiența de după punerea pe piață este prezentată mai jos.

#### *Reacții adverse din studiile clinice*

Deoarece Apexxnar conține aceleași 13 polizaharide capsulare pneumococice conjugate serotip-specifice și aceiași excipienți ai vaccinului ca Prevenar 13, reacțiile adverse identificate deja pentru Prevenar 13 au fost adoptate pentru Apexxnar. Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate în studiile de fază 3 cu Apexxnar, pe baza celei mai mari frecvențe dintre reacțiile adverse, reacțiile locale sau evenimentele sistemice după vaccinare în orice grup cu Apexxnar. În studiile clinice, profilul de siguranță al Apexxnar a fost similar cu cel al Prevenar 13. Nu au fost identificate reacții adverse noi comparativ cu Prevenar 13.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, în ordinea descrescătoare a frecvenței și gravității. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1. Reacții adverse la medicament din studiile clinice cu Apexxnar**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate, inclusiv edem facial, dispnee, bronhospasm	
Tulburări metabolice și de nutriție				Scăderea apetitului alimentar <sup>a</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări gastro-intestinale			Diaree <sup>a</sup> Greață Vărsături <sup>a</sup>	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupecie cutanată tranzitorie <sup>a</sup> Angioedem	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere articulară Durere musculară			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere/sensibilitate la nivelul locului de vaccinare Fatigabilitate	Indurație/umflătură la nivelul locului de vaccinare <sup>a</sup> Eritem la nivelul locului de vaccinare <sup>a</sup> Febră	Prurit la nivelul locului de vaccinare Limfadenopatie Urticarie la nivelul locului de vaccinare Frisoane <sup>a</sup>	Limitarea mișcărilor brațului <sup>a</sup>

a. Eveniment raportat în studiile clinice cu Prevenar 13 cu o frecvență de: foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ). Scăderea apetitului alimentar și limitarea mișcărilor brațului nu au fost raportate în studiile clinice de fază 3 la adulți cu Apexxnar, prin urmare frecvența este necunoscută.

#### *Reacții adverse din experiența de după punerea pe piață*

Tabelul 2 include evenimentele adverse care au fost raportate în mod spontan în timpul utilizării după punerea pe piață a Prevenar 13 care pot, de asemenea, să apară cu Apexxnar. Experiența de după punerea pe piață în ceea ce privește siguranța Prevenar 13 este relevantă pentru Apexxnar, deoarece Apexxnar conține toate componentele (polizaharide conjugate și excipienți) din Prevenar 13. Aceste evenimente au fost raportate în mod voluntar dintr-un grup de persoane de dimensiuni necunoscute. Prin urmare, nu este posibil să se estimeze frecvența acestora sau să se stabilească, pentru toate evenimentele, o relație cauzală cu expunerea la vaccin.

**Tabelul 2. Reacții adverse din experiența de după punerea pe piață a Prevenar 13**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică/anafilactoidă, inclusiv șoc
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem polimorf
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dermatită la nivelul locului de vaccinare

Evenimente raportate spontan în experiența de după punerea pe piață a Prevenar 13; prin urmare, frecvențele nu au putut fi estimate din datele disponibile și sunt considerate cu frecvență necunoscută.

### Informatii suplimentare la grupele speciale de pacienti din studiile cu Prevenar 13

Participanții cu vârsta  $\geq 18$  ani cu infecție HIV au frecvențe similare ale reacțiilor adverse în Tabelul 1, cu excepția febrei(5% până la 18%) și vărsăturilor (8% până la 12%) care au fost foarte frecvente, și a greței(< 1% până la 3%) care a fost frecventă.

Participanții cu vârsta  $\geq 18$  ani cu TCSH au frecvențe similare ale reacțiilor adverse în Tabelul 1, cu excepția febrei(4% până la 15%), vărsăturilor (6% până la 21%) și diareei (25% până la 36%) care au fost foarte frecvente.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (vezi detaliile de mai jos):

România Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul cu Apexxnar este improbabil datorită formei de prezentare a acestuia, în seringă preumplută.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri pneumococice; codul ATC: J07AL02

#### Mecanism de acțiune

Apexxnar conține 20 de polizaharide capsulare pneumococice, toate conjugate cu o proteină transportoare CRM<sub>197</sub>, care modifică răspunsul imunitar la polizaharidă dintr-un răspuns independent de limfocitele T într-un răspuns dependent de limfocitele T. Răspunsul dependent de limfocitele T conduce atât la un răspuns crescut al secreției de anticorpi, cât și la generarea de limfocite B cu memorie, permițând un răspuns anamnestic (rapel) la repetarea expunerii la bacterie.

Vaccinarea cu Apexxnar induce producția de anticorpi serici și memoria imunologică împotriva serotipurilor conținute de vaccin. La adulți, titrul anticorpilor circulanți care se corelează cu protecția împotriva bolii pneumococice nu a fost definit clar.

#### Eficacitate clinică

Nu au fost efectuate studii de eficacitate cu Apexxnar.

#### Date de imunogenitate

#### Studiile clinice cu Apexxnar la adulți

Trei studii clinice de fază 3, B7471006, B7471007 și B7471008 (studiul 1006, studiul 1007 și studiul 1008), au fost efectuate în Statele Unite și Suedia, evaluând imunogenitatea Apexxnar la diferite grupe de vârstă la adulți și la participanți cărora fie nu li se mai administrase anterior un vaccin pneumococic, fie fuseseră anterior vaccinați cu Prevenar 13, PPSV23 sau cu ambele.



Fiecare studiu a inclus participanți care erau sănătoși sau imunocompetenți cu afecțiuni pre-existente controlate, inclusiv boală cardiovasculară cronică, boală pulmonară cronică, boli renale, diabet zaharat, boală hepatică cronică și afecțiuni și comportamente cu risc medical (de exemplu, fumatul), care sunt cunoscute pentru determinarea creșterii riscului de pneumonie pneumococică gravă și BPI. În studiul pivot (studiul 1007), acești factori de risc au fost identificați la 34%, 32% și respectiv 26% dintre participanții cu vârsta de 60 de ani și peste, cu vârsta de 50 până la 59 de ani și respectiv cu vârsta de 18 până la 49 de ani. O afecțiune medicală controlată a fost definită ca afecțiunea medicală care nu necesită modificări semnificative ale tratamentului în cele 6 săptămâni anterioare (adică trecerea într-o nouă categorie terapeutică din cauza agravării bolii) sau orice spitalizare din cauza agravării bolii în interval de 12 săptămâni înainte de administrarea vaccinului de studiu.

În fiecare studiu, răspunsurile imune la Apexxnar și la vaccinurile pneumococice de control au fost măsurate printr-un test de activitate opsonofagocitară (AOF). Testul AOF măsoară anticorpii funcționali față de *S. pneumoniae*.

#### *Comparația răspunsurilor imune la Apexxnar cu Prevenar 13 și PPSV23*

Într-un studiu clinic randomizat, controlat activ, în regim dublu-orb, de non-inferioritate (studiul pivot 1007) cu Apexxnar în Statele Unite și Suedia, participanți cu vârsta de 18 de ani și peste, care nu mai fuseseră anterior vaccinați cu un vaccin pneumococic, au fost înrolați în 1 din 3 cohorte pe baza vârstei lor în momentul înrolării (vârsta de 18 până la 49 de ani, 50 până la 59 de ani, și  $\geq 60$  de ani) și randomizați pentru a li se administra Apexxnar sau un vaccin de control. Participanții cu vârsta de 60 de ani și peste au fost randomizați într-un raport 1:1 și li s-a administrat Apexxnar ( $n = 1507$ ) urmat 1 lună mai târziu de administrarea de placebo, adică ser fiziologic sau Prevenar 13 ( $n = 1490$ ) și cu administrarea de PPSV23 1 lună mai târziu. Participanții cu vârsta de 18 până la 49 de ani și 50 până la 59 de ani au fost repartizați aleatoriu (raport 3:1); lor li s-a administrat o doză de Apexxnar (vârsta de 18 până la 49 de ani:  $n = 335$ ; 50 până la 59 de ani:  $n = 334$ ) sau Prevenar 13 (vârsta de 18 până la 49 de ani:  $n = 112$ ; 50 până la 59 de ani:  $n = 111$ ).

Înainte de prima vaccinare și la 1 lună după fiecare vaccinare au fost măsurate mediile geometrice ale titrurilor (MGT) AOF serotip-specifice. Non-inferioritatea răspunsurilor imune, MGT AOF la 1 lună după vaccinare, la Apexxnar față de un vaccin de control pentru un serotip a fost declarată dacă limita inferioară a intervalului de încredere (Î) 95% bilateral pentru raportul MGT (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPSV23) pentru acel serotip a fost mai mare de 0,5.

La participanții cu vârsta de 60 de ani și peste, răspunsurile imune la toate cele 13 serotipuri comune, obținute după vaccinarea cu Apexxnar, au fost non-inferioare celor obținute după vaccinarea cu Prevenar 13 pentru aceleași serotipuri, la 1 lună după vaccinare. În general, au fost observate medii geometrice ale titrurilor numeric mai scăzute cu Apexxnar la serotipurile comune, comparativ cu Prevenar 13 (Tabelul 3), totuși, relevanța clinică a acestor constatări nu este cunoscută.

Răspunsurile imune induse de Apexxnar la 6/7 serotipuri suplimentare au fost non-inferioare față de cele induse de PPSV23 la aceleași serotipuri la 1 lună după vaccinare. Răspunsul la serotipul 8 nu a atins criteriul statistic pre-specificat de non-inferioritate (limita inferioară a Î 95% bilateral pentru raportul MGT este de 0,49 în loc de  $> 0,50$ ) (Tabelul 3). Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută. Analizele de susținere pentru alte criterii de evaluare ale serotipului 8 în grupul cu Apexxnar au prezentat rezultate favorabile. Acestea includ o creștere a mediei geometrice (CMG) de 22,1 ori până la 1 lună după vaccinare față de momentul dinaintea vaccinării, 77,8% dintre participanți au obținut o creștere  $\geq 4$  ori a titrurilor AOF până la 1 lună după vaccinare față de momentul dinaintea vaccinării, și 92,9% dintre participanți au obținut titruri AOF  $\geq$  LIC la 1 lună după vaccinare.

**Tabelul 3. MGT AOF la 1 lună după vaccinare la participanții cu vârsta de 60 de ani și peste cărora li s-a administrat Apexxnar comparativ cu Prevenar 13 pentru cele 13 serotipuri comune și cu PPSV23 pentru cele 7 serotipuri suplimentare (studiul 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Apexxnar (N = 1157 – 1430)	Prevenar 13 (N = 1390 – 1419)	PPSV23 (N = 1201 – 1319)	Comparația vaccinurilor	
	MGT <sup>e</sup>	MGT <sup>e</sup>	MGT <sup>e</sup>	Raportul MGT <sup>e</sup>	Î 95% <sup>e</sup>
<b>Serotip</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>Serotipuri suplimentare</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
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

Abrevieri: Î = interval de încredere; MGT = media geometrică a titrului; LIC = limita inferioară de cuantificare; N = număr de participanți; AOF = activitate opsonofagocitară; PPSV23 = vaccinul pneumococic polizaharidic (23-valent).

a. Studiul 1007 a fost efectuat în Statele Unite și în Suedia.

b. Non-inferioritatea pentru un serotip a fost îndeplinită dacă limita inferioară a Î 95% bilateral pentru raportul MGT (raportul dintre Apexxnar/comparator) a fost mai mare de 0,5 (de 2 ori criteriul pentru non-inferioritate).

c. Rezultatele testelor sub LIC au fost stabilite la  $0,5 \times LIC$  în analiză.

d. Populație evaluabilă din punctul de vedere al imunogenității

e. MGT și rapoartele MGT precum și Î bilaterale asociate s-au bazat pe analiza titrurilor AOF transformate logaritmice utilizând un model de regresie cu grupul de vaccin, sexul, statutul de fumător, vârsta la vaccinare în ani și titrurile AOF transformate logaritmice la momentul inițial.

#### Imunogenitatea la participanții cu vârsta de la 18 la 59 de ani

În studiul 1007, participanții cu vârsta de la 50 până la 59 de ani și participanții cu vârsta de la 18 până la 49 de ani au fost repartizați aleatoriu (raport 3:1) pentru a li se administra 1 vaccinare cu Apexxnar sau Prevenar 13. Înainte de vaccinare și la 1 lună după vaccinare au fost măsurate MGT AOF serotip-specifice. Cu ambele vaccinuri, au fost observate răspunsuri imune mai mari la participanții mai tineri comparativ cu participanții mai în vârstă. A fost efectuată o analiză de non-inferioritate a Apexxnar la grupa de vârstă mai tânără față de Apexxnar la participanții cu vârsta de la 60 până la 64 de ani pe serotip, pentru a susține indicația la adulți cu vârsta de la 18 până la 49 de ani și de la 50 până la 59 de ani. Non-inferioritatea a fost declarată dacă limita inferioară a Î 95% bilateral pentru raportul MGT (Apexxnar la participanții cu vârsta de la 18 până la 49 de ani/60 până la 64 de ani și de la 50 până la 59 de ani/60 până la 64 de ani) pentru fiecare din cele 20 de serotipuri a fost  $> 0,5$ . Apexxnar a indus răspunsuri imune la toate cele 20 de serotipuri incluse în vaccin la cele

două grupe de vârstă mai tânără care au fost non-inferioare răspunsurilor la participanții cu vârsta de la 60 până la 64 de ani la 1 lună după vaccinare (Tabelul 4).

Deși nu a fost planificată ca un studiu de control activ pentru evaluările de imunogenitate din studiu, o analiză descriptivă post-hoc a arătat, în general, medii geometrice ale titrurilor AOF numeric mai scăzute la 1 lună după Apexxnar pentru serotipurile comune comparativ cu Prevenar 13 la participanții cu vârsta de la 18 la 59 de ani, totuși nu se cunoaște relevanța clinică a acestor constatări.

Așa cum s-a menționat mai sus, în acest studiu au fost incluse persoane cu factori de risc. În cadrul tuturor grupelor de vârstă studiate, a fost observat, în general, un răspuns imun numeric mai scăzut la participanții cu factori de risc, comparativ cu participanții fără factori de risc. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei observații.

**Tabelul 4. Comparații între MGT AOF la 1 lună după Apexxnar la participanți cu vârsta de la 18 până la 49 de ani sau de la 50 până la 59 de ani și participanți cu vârsta de la 60 până la 64 de ani (studiul 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	18 – 49 ani (N = 251 – 317)	60 – 64 ani (N = 765 – 941)	18 – 49 ani față de 60 – 64 ani	50 – 59 ani (N = 266 – 320)	60 – 64 ani (N = 765 – 941)	50 – 59 ani față de 60 – 64 ani
	MGT <sup>e</sup>	MGT <sup>e</sup>	Raportul MGT <sup>e</sup> (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>	MGT <sup>e</sup>	MGT <sup>e</sup>	Raportul MGT <sup>e</sup> (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>
<b>Serotip</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>Serotipuri suplimentare</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)

**Tabelul 4. Comparații între MGT AOF la 1 lună după Apexxnar la participanți cu vârsta de la 18 până la 49 de ani sau de la 50 până la 59 de ani și participanți cu vârsta de la 60 până la 64 de ani (studiul 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	18 – 49 ani (N = 251 – 317)	60 – 64 ani (N = 765 – 941)	18 – 49 ani față de 60 – 64 ani	50 – 59 ani (N = 266 – 320)	60 – 64 ani (N = 765 – 941)	50 – 59 ani față de 60 – 64 ani
	MGT <sup>e</sup>	MGT <sup>e</sup>	Raportul MGT <sup>e</sup> (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT <sup>e</sup>	MGT <sup>e</sup>	Raportul MGT <sup>e</sup> (Î 95%) <sup>e</sup>
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)

Abrevieri: Î = interval de încredere; MGT = media geometrică a titrului; LIC = limita inferioară de cuantificare; N = număr de participanți; AOF = activitate opsonofagocitară; PPSV23 = vaccinul pneumococic polizaharidic (23-valent).

- Studiul 1007 a fost efectuat în Statele Unite și în Suedia.
- Non-inferioritatea pentru un serotip a fost îndeplinită dacă limita inferioară a Î 95% bilateral pentru rata MGT (rata grupei de vârstă mai tânără/ grupa de vârstă 60 până la 64 de ani) a fost mai mare de 0,5 (de 2 ori criteriul pentru non-inferioritate).
- Rezultatele testelor sub LIC au fost stabilite la  $0,5 \times LIC$  în analiză.
- Populație evaluabilă din punctul de vedere al imunogenității.
- MGT, rapoartele MGT și Î bilaterale asociate s-au bazat pe analiza titrurilor AOF transformate logaritmic utilizând un model de regresie cu grupa de vârstă, sexul, statutul de fumător și titrurile AOF transformate logaritmic la momentul inițial. Comparațiile între participanții cu vârsta între 18 până la 49 de ani și participanții cu vârsta între 60 până la 64 de ani și între participanții cu vârsta între 50 până la 59 de ani și participanții cu vârsta între 60 până la 64 de ani s-au bazat pe modele de regresie separate.

#### Imunogenitatea Apexxnar la adulți vaccinați anterior cu un vaccin pneumococic

Un studiu clinic de fază 3 randomizat, în regim deschis (studiul 1006) a descris răspunsurile imune la Apexxnar la participanții cu vârsta de 65 de ani și peste vaccinați anterior cu PPSV23, cu Prevenar 13 sau cu Prevenar 13 urmat de PPSV23. Participanții vaccinați anterior cu Prevenar 13 (Prevenar 13 singur sau urmat de PPSV23) au fost înrolați în centre din Statele Unite, în timp ce participanții vaccinați anterior doar cu PPSV23 au fost, de asemenea, înrolați și din centre suedeze (35,5% în aceea categorie).

Apexxnar a declanșat răspunsuri imune la toate cele 20 de serotipuri incluse în vaccin la participanții cu vârsta de 65 de ani și peste vaccinați pneumococic anterior (Tabelul 5). Răspunsurile imune au fost mai scăzute la participanții din ambele grupuri care au fost vaccinați anterior cu PPSV23.

**Tabelul 5. MGT AOF pneumococică înainte și la 1 lună după Apexxnar la participanți cu vârsta de 65 de ani și peste, vaccinați anterior cu vaccin pneumococic (studiul 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Numai PPSV23 anterior		Numai Prevenar 13 anterior		Prevenar 13 și PPSV23 anterior	
	Înainte de vaccinare (N = 208 – 247)	După vaccinare (N = 216 – 246)	Înainte de vaccinare (N = 210 – 243)	După vaccinare (N = 201 – 243)	Înainte de vaccinare (N = 106 – 121)	După vaccinare (N = 102 – 121)
	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>

**Tabelul 5. MGT AOF pneumococică înainte și la 1 lună după Apexxnar la participanți cu vârsta de 65 de ani și peste, vaccinați anterior cu vaccin pneumococic (studiul 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Numai PPSV23 anterior		Numai Prevenar 13 anterior		Prevenar 13 și PPSV23 anterior	
	Înainte de vaccinare (N = 208 – 247)	După vaccinare (N = 216 – 246)	Înainte de vaccinare (N = 210 – 243)	După vaccinare (N = 201 – 243)	Înainte de vaccinare (N = 106 – 121)	După vaccinare (N = 102 – 121)
	MGT (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>	MGT (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>	MGT (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>	MGT (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>	MGT (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>	MGT (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>
<b>Serotip</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)
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>Serotipuri suplimentare</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)

**Tabelul 5. MGT AOF pneumococică înainte și la 1 lună după Apexxnar la participanții cu vârsta de 65 de ani și peste, vaccinați anterior cu vaccin pneumococic (studiul 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Numai PPSV23 anterior		Numai Prevenar 13 anterior		Prevenar 13 și PPSV23 anterior	
	Înainte de vaccinare (N = 208 – 247)	După vaccinare (N = 216 – 246)	Înainte de vaccinare (N = 210 – 243)	După vaccinare (N = 201 – 243)	Înainte de vaccinare (N = 106 – 121)	După vaccinare (N = 102 – 121)
	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>	MGT (Î 95%) <sup>e</sup>

Abrevieri: Î = interval de încredere; MGT = media geometrică a titrului; LIC = limita inferioară de cuantificare; N = număr de participanți; AOF = activitate opsonofagocitară; PPSV23 = vaccinul pneumococic polizaharidic (23-valent).

- Studiul 1006 a fost efectuat în Statele Unite și în Suedia.
- Rezultatele testelor sub LIC au fost stabilite la  $0,5 \times LIC$  în analiză.
- Populația evaluabilă din punctul de vedere al imunogenității.
- Administrarea Apexxnar în regim deschis.
- Î bilateral pe baza distribuției t Student.

#### Răspunsurile imune la grupe speciale de pacienți

Persoanele cu afecțiunile descrise mai jos au un risc crescut de boală pneumococică.

Nu au fost efectuate studii cu Apexxnar la participanți cu HIV și transplant de măduvă osoasă.

Este disponibilă o experiență limitată din studiile clinice cu Prevenar 13 (un vaccin pneumococic conjugat care conține 13 polizaharide capsulare pneumococice conjugate, care sunt incluse și în Apexxnar) la adulți cu infecție HIV, și la adulți după un transplant de măduvă osoasă.

Participanții sănătoși, sau cu afecțiuni medicale cronice controlate fără imunocompromitere, la toate grupele de vârstă analizate, au avut un răspuns imun mai scăzut cu Apexxnar comparativ cu Prevenar 13, deși au fost atinse limitele de non-inferioritate predefinite. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei observații.

#### *Infecția HIV*

##### Adulți nevaccinați anterior cu un vaccin pneumococic

În studiul 6115A1-3002 (B1851021), 152 de participanți infectați cu HIV cu vârsta de 18 ani și peste ( $CD4 \geq 200$  celule/ $\mu$ l, încărcătură virală  $< 50000$  copii/ml și fără afecțiuni active legate de sindromul imunodeficienței umane dobândite [SIDA]), nevaccinați anterior cu un vaccin pneumococic, au fost înrolați pentru a li se administra 3 doze de Prevenar 13. Conform recomandărilor generale, ulterior a fost administrată o singură doză de PPSV23. Vaccinurile au fost administrate la intervale de 1 lună. Răspunsurile imune au fost evaluate la 131 până la 137 de participanți evaluabili la aproximativ 1 lună după fiecare doză de vaccin. După prima doză, Prevenar 13 a determinat apariția unor titruri de anticorpi semnificativ statistic mai mari comparativ cu titrurile anterioare vaccinării, măsurate atât prin media geometrică a concentrațiilor (MGC) de imunoglobulină G (IgG) cât și prin MGT AOF. După cea de-a doua și a treia doză de Prevenar 13, răspunsurile imune au fost comparabile sau mai mari decât cele obținute după prima doză.

##### Adulți vaccinați anterior cu PPSV23

În studiul 6115A1-3017 (B1851028), răspunsurile imune au fost evaluate la 329 de participanți infectați cu HIV, cu vârsta de 18 ani și peste (număr de limfocite T  $CD4 + \geq 200$  celule/ $\mu$ l, încărcătură virală  $< 50000$  copii/ml), vaccinați anterior cu PPSV23 administrat cu cel puțin 6 luni înainte de înrolarea în studiu. Participanților li s-au administrat 3 doze de Prevenar 13: la înrolare, după 6 luni și după 12 luni de la prima doză de Prevenar 13. După prima doză, Prevenar 13 a determinat apariția unei concentrații a anticorpilor semnificativ statistic mai mare în comparație cu concentrațiile înainte de vaccinare, măsurate prin MGC IgG și MGT AOF. După administrarea celei de a doua și a treia doze de Prevenar 13, răspunsurile imune au fost comparabile sau mai mari decât cele obținute după

prima doză. Participanții cărora li s-au administrat anterior 2 sau mai multe doze de PPSV23 au avut un răspuns imun similar comparativ cu participanții cărora li s-a administrat anterior o singură doză.

#### *Transplant de celule stem hematopoietice (TCSH)*

În studiul 6115A1-3003 (B1851022), 190 de participanți cu vârsta de 18 ani și peste cu un TCSH alogenic au fost înrolați pentru a li se administra 3 doze de Prevenar 13 cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză a fost administrată la 3 până la 6 luni după TCSH. O a patra doză (rapel) de Prevenar 13 a fost administrată la 6 luni după a treia doză. Conform recomandărilor generale, o singură doză de PPSV23 a fost administrată la 1 lună după cea de-a patra doză de Prevenar 13. Răspunsurile imune au fost evaluate prin determinarea MGC IgG la 130 - 159 de subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după vaccinare. Prevenar 13 a determinat valori crescute ale concentrațiilor de anticorpi după fiecare doză. Răspunsurile imune după cea de-a patra doză de Prevenar 13 au fost semnificativ mai mari pentru toate serotipurile, în comparație cu cele de după a treia doză.

Acest studiu demonstrează că 4 doze de Prevenar 13 au determinat concentrații serice de IgG similare cu cele induse de o singură doză la participanții sănătoși din aceeași grupă de vârstă.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Apexxnar la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru prevenirea bolii provocate de *Streptococcus pneumoniae* (vezi pct. 4.2 pentru informații privind administrarea la copii și adolescenți).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Acid succinic  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest vaccin nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

24 luni

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). Seringile preumplute trebuie păstrate la frigider în poziție orizontală, pentru a reduce la minim timpul de resuspensie.

A nu se congela. Dacă vaccinul a fost congelat, trebuie eliminat.

Din punct de vedere microbiologic, odată ce a fost scos din frigider, vaccinul trebuie utilizat imediat.

Datele de stabilitate indică faptul că vaccinul este stabil timp de 96 de ore atunci când este păstrat la temperaturi de la 8 °C până la 25 °C sau 72 de ore atunci când este păstrat la temperaturi de la 0 °C până la 2 °C. La sfârșitul acestor perioade Apexxnar trebuie să fie utilizat sau eliminat. Aceste date sunt destinate pentru a ghida profesioniștii din domeniul sănătății numai în caz de variații temporare de temperatură.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

0, 5 ml suspensie injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un capac (amestec de cauciuc sintetic izopren/brombutilic) și un dop cu piston (cauciuc clorbutilic).

Ambalaj cu 1, 10 și ambalaj multiplu cu 50 (5 × 10) seringi preumplute, cu sau fără ac.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

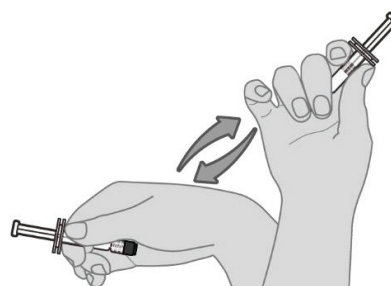
## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În timpul depozitării, în seringă preumplută care conține suspensia se pot observa un depozit de culoare albă și un supernatant limpede. Seringile preumplute trebuie păstrate în poziție orizontală, pentru a reduce la minim timpul de resuspensie.

### Pregătirea pentru administrare

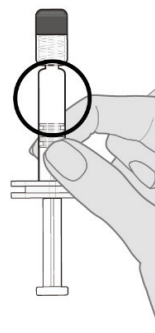
#### **Pasul 1. Resuspensia vaccinului**

A se ține seringă preumplută orizontal între degetul mare și degetul arătător și a se agita energic până când conținutul seringii este o suspensie de culoare albă omogenă. A nu se utiliza vaccinul dacă nu poate fi resuspendat.



#### **Pasul 2. Inspecția vizuală**

A se inspecta vizual vaccinul înainte de administrare pentru depistarea materiilor sub formă de particule de dimensiuni mari și modificărilor de culoare. A nu se utiliza dacă depistați materii sub formă de particule de dimensiuni mari sau modificări de culoare. Dacă vaccinul nu este o suspensie albă omogenă, a se repeta pașii 1 și 2.





### **Pasul 3. Îndepărtați capacul seringii**

A se îndepărta capacul seringii din adaptorul Luer lock prin rotirea ușoară a capacului în sens contrar acelor de ceasornic în timp ce țineți de adaptorul Luer lock.



Notă: trebuie să aveți grijă să vă asigurați că tija extinsă a pistonului nu este apăsată în timp ce este scos capacul seringii.

### **Pasul 4. Atașați un ac steril**

A se atașa un ac potrivit pentru administrarea intramusculară la seringă preumplută prin ținerea adaptorului Luer lock și rotirea acului în sensul acelor de ceasornic.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 14 februarie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

14 februarie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.