

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

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

<sup>1</sup>skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub> (około 51 µg na dawkę)

<sup>2</sup>adsorbowany na fosforanie glinu (0,125 mg glinu na dawkę)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.  
Szczepionka jest jednorodną, białą zawiesiną.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Szczepionkę Apexxnar należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### *Osoby w wieku 18 lat i starsze*

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

Nie ustalono konieczności ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Apexxnar.

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Szczególne grupy pacjentów*

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

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

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

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

Patrz również punkty 4.4 i 5.1.

### Sposób podawania

Wyłącznie do podania domięśniowego.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Szczepionki Apexxnar nie wolno podawać donaczyniowo.

#### Identyfikowalność

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

#### Nadwrażliwość

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

#### Choroba współistniejąca

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

#### Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

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

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

#### Ochrona przed chorobą pneumokokową

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

#### Osoby z obniżoną odpornością

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

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

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

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

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

#### Substancja pomocnicza

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

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

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

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka Apexxnar przenika do mleka ludzkiego.

#### Płodność

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

##### *Uczestnicy badań w wieku 18 lat i starsi*

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

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

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

U uczestników w wieku od 18 do 49 lat biorących udział w badaniu 1007 i badaniu fazy III - B7471008 (Badanie dotyczące spójności serii 1008) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (79,2%), ból mięśni (62,9%), zmęczenie (46,7%), ból głowy (36,7%) oraz ból stawów (16,2%). U uczestników w wieku od 50 do 59 lat w badaniu 1007 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (72,5%), ból mięśni (49,8%), zmęczenie (39,3%), ból głowy (32,3%) i ból stawów (15,4%). U uczestników w wieku  $\geq 60$  lat w badaniu 1007 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (55,4%), ból mięśni (39,1%), zmęczenie (30,2%), ból głowy (21,5%) i ból stawów (12,6%). Działania te miały na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu.

W badaniu fazy III - B7471006 (badanie 1006) oceniano szczepionkę Apexxnar podawaną uczestnikom w wieku  $\geq 65$  lat z różnym wcześniejszym statusem szczepienia przeciw pneumokokom (wcześniej otrzymali szczepionkę PPSV23, Prevenar 13 lub Prevenar 13, a następnie PPSV23). W badaniu tym najczęściej zgłaszane działania niepożądane występowały z podobną częstością do tych opisanych dla uczestników w wieku  $\geq 60$  lat w badaniu 1007, z nieznacznie wyższą częstością występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia (61,2%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13 oraz bólu stawów (16,8%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13, a następnie PPSV23.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

### *Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych*

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

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

**Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych szczepionki Apexxnar**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zmniejszenie łaknienia <sup>a</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			Biegunka <sup>a</sup> Nudności Wymioty <sup>a</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka <sup>a</sup> Obrzęk naczyńioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból mięśni			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból/tkliwość w miejscu podania szczepionki Zmęczenie	Stwardnienie/obrzęk w miejscu podania szczepionki <sup>a</sup> Rumień w miejscu podania szczepionki <sup>a</sup> Gorączka	Świąd w miejscu podania szczepionki Limfadenopatia Pokrzywka w miejscu podania szczepionki Dreszcze <sup>a</sup>	Ograniczony zakres ruchów ramienia <sup>a</sup>

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

## *Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki do obrotu*

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

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

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

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

### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów w badaniach szczepionki Prevenar 13

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

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).**

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

Szczepionka Apexxnar zawiera 20 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych, przy czym wszystkie skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>, które modyfikuje immunologiczną odpowiedź na polisacharyd z odpowiedzi niezależnej od limfocytów T na odpowiedź od nich zależną. Odpowiedź zależna od limfocytów T prowadzi zarówno do wzmożonej odpowiedzi przeciwciał,



jak i do wytwarzania limfocytów B pamięci, co pozwala na anamnesticzną (wtórną) odpowiedź po ponownej ekspozycji na bakterie.

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

#### Skuteczność kliniczna

Nie przeprowadzono badań skuteczności szczepionki Apexxnar.

#### Dane dotyczące immunogenności

##### *Badania kliniczne dotyczące stosowania szczepionki Apexxnar u osób dorosłych*

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

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

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

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

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

Swoiste dla serotypu średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titres*) w teście OPA mierzono przed pierwszym szczepieniem i miesiąc po każdym szczepieniu. Kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) odpowiedzi immunologicznych, czyli średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście OPA miesiąc po szczepieniu szczepionką Apexxnar lub szczepionką kontrolną dla danego serotypu, zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95%

przedziału ufności dla stosunku GMT (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPSV23) dla tego serotypu była większa niż 0,5.

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

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

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

	Apexxnar (N = 1157–1430)	Prevenar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Porównanie szczepionek	
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	Stosunek GMT <sup>e</sup>	95% CI <sup>e</sup>
<b>Serotyp</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>Dodatkowe serotypy</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

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

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

#### *Immunogenność u uczestników w wieku od 18 do 59 lat*

W badaniu 1007 uczestników w wieku od 50 do 59 lat oraz uczestników w wieku od 18 do 49 lat zrandomizowano (w stosunku 3:1) do grupy, która otrzymała jedną dawkę szczepionki Apexxnar, lub do grupy, która otrzymała jedną dawkę szczepionki Prevenar 13. Swoiste dla serotypu średnie geometryczne mian przeciwciał w teście OPA mierzono przed szczepieniem oraz po upływie jednego miesiąca od szczepienia. U młodszych uczestników, w porównaniu ze starszymi uczestnikami, obserwowano silniejsze odpowiedzi immunologiczne w przypadku obu szczepionek. Aby potwierdzić wskazanie do stosowania u uczestników w grupach wiekowych od 18 do 49 lat i od 50 do 59 lat, przeprowadzono analizę porównawczą szczepionki Apexxnar w oparciu o kryterium *non-inferiority* w odniesieniu do danego serotypu w młodszej grupie wiekowej oraz w grupie od 60 do 64 lat. Kryterium *non-inferiority* (co najmniej równoważność) zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (Apexxnar u uczestników w wieku od 18 do 49 lat / od 60 do 64 lat oraz od 50 do 59 lat / 60 do 64 lat) dla każdego z 20 serotypów wynosiła  $> 0,5$ . Szczepionka Apexxnar indukowała odpowiedzi immunologiczne wobec wszystkich 20 serotypów szczepionkowych w obu młodszych grupach wiekowych. Odpowiedzi te były „co najmniej równoważne” względem odpowiedzi w grupie uczestników mających od 60 do 64 lat, po upływie jednego miesiąca od szczepienia (tabela 4).

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

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

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

	18–49 lat (N = 251–317)	60–64 lat (N = 765–941)	18–49 lat względem 60–64 lat	50–59 lat (N = 266–320)	60–64 lat (N = 765–941)	50–59 lat względem 60–64 lat
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	Stosunek GMT <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	Stosunek GMT <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>
<b>Serotyp</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>Dodatkowe serotypy</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)

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

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

*Immunogenność szczepionki Apexxnar u dorosłych wcześniej zaszczepionych przeciw pneumokokom*

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

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

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

	Osoby zaszczepione wcześniej tylko szczepionką PPSV23		Osoby zaszczepione wcześniej tylko szczepionką Prevenar 13		Osoby zaszczepione wcześniej szczepionkami Prevenar 13 i PPSV23	
	Przed szczepieniem (N = 208–247)	Po szczepieniu (N = 216–246)	Przed szczepieniem (N = 210–243)	Po szczepieniu (N = 201–243)	Przed szczepieniem (N = 106–121)	Po szczepieniu (N = 102–121)
	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>
<b>Serotyp</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>Dodatkowe serotypy</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)

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

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

### Odpowiedzi immunologiczne w szczególnych grupach pacjentów

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

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

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

We wszystkich analizowanych grupach wiekowych u uczestników, którzy byli zdrowi lub u uczestników ze stabilnymi przewlekłymi chorobami bez upośledzonej odporności, uzyskano słabszą odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Apexxnar niż na szczepionkę Prevenar 13 mimo spełnienia wcześniej określonych kryteriów *non-inferiority*. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

### Zakażenie wirusem HIV

#### Osoby dorosłe nieszczepione wcześniej przeciw pneumokokom

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

### Osoby dorosłe zaszczepione wcześniej szczepionką PPSV23

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

### *Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)*

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

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

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie dotyczy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Kwas bursztynowy  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

Adiuwant, patrz punkt 2.

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

## 6.3 Okres ważności

24 miesiące

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka została zamrożona.

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

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

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania: 1, 10 oraz opakowanie zbiorcze z 50 (5 × 10) ampułko-strzykawkami, z igłą lub bez igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

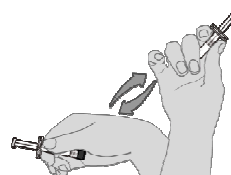
## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

### Przygotowanie do podania

#### **Krok 1. Ponowne tworzenie zawiesiny szczepionki**

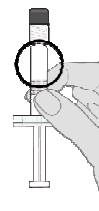
Trzymać ampułko-strzykawkę poziomo między kciukiem a palcem wskazującym i energicznie wstrząsać, aż zawartość strzykawki stanie się jednorodną białą zawiesiną. Nie stosować szczepionki, jeśli nie można odtworzyć zawiesiny.





### **Krok 2. Kontrola wzrokowa**

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



### **Krok 3. Zdjąć nakrętkę strzykawki**

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



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

### **Krok 4. Założyć sterylną igłę**

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burt Road  
Andover, MA 01810  
Stany Zjednoczone

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irlandia

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC  
4300 Oak Park  
Sanford, NC 27330  
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgia

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

### • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### • Obowiązek przeprowadzenia działań porejestacyjnych

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Data wykonania
1. W celu dalszego zbadania długoterminowej skuteczności szczepionki Apexxnar w czynnym uodpornieniu przeciw zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> , podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki amerykańskiego badania B7471015, badania fazy IV typu test - negative design, prowadzonego w celu oceny skuteczności szczepionki Apexxnar przeciw potwierdzonemu radiologicznie pozaszpitalnemu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy typu szczepionkowego u osób w wieku $\geq 65$ lat.	Raport badania klinicznego do 31/12/2027
2. W celu dalszego zbadania długoterminowej skuteczności szczepionki Apexxnar w czynnym uodpornieniu przeciw zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> , podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki obserwacyjnego, prowadzonego w warunkach praktyki klinicznej badania fazy IV dotyczącego skuteczności szczepionki Apexxnar w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy typu szczepionkowego w Europie zgodnie z ustalonym protokołem.	Raport badania klinicznego do 31/12/2030
3. W celu dalszego zbadania długoterminowej skuteczności szczepionki Apexxnar w czynnym uodpornieniu przeciw chorobie inwazyjnej wywoływanej przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> , podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki obserwacyjnego, prowadzonego w warunkach praktyki klinicznej badania fazy IV dotyczącego skuteczności szczepionki Apexxnar w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy typu szczepionkowego w Europie zgodnie z ustalonym protokołem.	Raport badania klinicznego do 31/12/2030

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

**Opakowanie zawiera 1 lub 10 ampułko-strzykawkę, z igłą lub bez igły –  
Z NIEBIESKĄ RAMKĄ**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Apexxnar zawiesina do wstrzykiwań  
szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (20-walentna, adsorbowana)

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera po 2,2 µg polisacharydu serotypów 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F oraz 4,4 µg polisacharydu serotypu 6B, skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>, adsorbowanych na fosforanie glinu.

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 0,125 mg glinu.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka zawierająca pojedynczą dawkę (0,5 ml), z oddzielną igłą

1 ampułko-strzykawka zawierająca pojedynczą dawkę (0,5 ml), bez igły

10 ampułko-strzykawkę zawierających pojedynczą dawkę (0,5 ml), z oddzielnymi igłami

10 ampułko-strzykawkę zawierających pojedynczą dawkę (0,5 ml), bez igieł

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do podania domięśniowego.

Przed użyciem należy energicznie wstrząsnąć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Zaleca się przechowywanie w pozycji poziomej.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1612/002 – opakowanie zawierające 1 ampułko-strzykawkę z oddzielną igłą

EU/1/21/1612/001 – opakowanie zawierające 1 ampułko-strzykawkę bez igły

EU/1/21/1612/004 – opakowanie zawierające 10 ampułko-strzykawkę z oddzielnymi igłami

EU/1/21/1612/003 – opakowanie zawierające 10 ampułko-strzykawkę bez igieł

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.



**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKSTUROWE**

**Opakowanie zawiera 10 ampulko-strzykawkę w opakowaniu zbiorczym zawierającym 50 (5 × 10) ampulko-strzykawkę, z igłą lub bez igły – BEZ NIEBIESKIEJ RAMKI**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Apexxnar zawiesina do wstrzykiwań  
szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (20-walentna, adsorbowana)

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera po 2,2 µg polisacharydu serotypów 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F oraz 4,4 µg polisacharydu serotypu 6B, skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>, adsorbowanych na fosforanie glinu. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 0,125 mg glinu.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań

10 ampulko-strzykawkę z oddzielnymi igłami, zawierających po 1 dawce (0,5 ml). Składniki opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

10 ampulko-strzykawkę bez igieł, zawierających po 1 dawce (0,5 ml). Składniki opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do podania domięśniowego.

Przed użyciem należy energicznie wstrząsnąć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Zaleca się przechowywanie w pozycji poziomej.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1612/006 – opakowanie zawierające 50 (5 × 10) ampułko-strzykawkę z oddzielnymi igłami

EU/1/21/1612/005 – opakowanie zawierające 50 (5 × 10) ampułko-strzykawkę bez igieł

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampulko-strzykawka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Apexxnar zawiesina do wstrzykiwań  
im.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem należy energicznie wstrząsnąć.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Apexxnar zawiesina do wstrzykiwań

szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (20-walentna, adsorbowana)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Szczepionkę tę przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Apexxnar i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Apexxnar
3. Jak stosować szczepionkę Apexxnar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Apexxnar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest szczepionka Apexxnar i w jakim celu się ją stosuje

Apexxnar jest szczepionką przeciw pneumokokom, którą podaje się:

- **osobom (w wieku 18 lat i starszym)**, aby pomóc w zapobieganiu następującym chorobom: zapalenie płuc (zakażenie płuc), posocznica lub bakteriemia (obecność bakterii we krwi) i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stan zapalny wokół mózgu), wywoływanym przez 20 typów bakterii *Streptococcus pneumoniae*.

Szczepionka Apexxnar zapewnia ochronę przeciw 20 typom bakterii *Streptococcus pneumoniae*.

Działanie szczepionki przyczynia się do wytwarzania przez organizm własnych przeciwciał, które chronią przed wymienionymi chorobami.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Apexxnar

##### Kiedy nie stosować szczepionki Apexxnar:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki (wymienionych w punkcie 6) albo na jakąkolwiek inną szczepionkę, która zawiera toksoid błonicy.

## **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed szczepieniem należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta:

- występują lub występowały problemy zdrowotne po podaniu którejkolwiek dawki szczepionki Apexxnar, na przykład reakcje alergiczne lub problemy z oddychaniem,
- występuje ciężka choroba lub wysoka gorączka. Niewielka gorączka lub łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych (na przykład przeziębienie) nie jest jednak powodem do opóźniania szczepienia,
- zdarzają się problemy z krwawieniem lub istnieje skłonność do tworzenia się siniaków,
- układ immunologiczny jest osłabiony (np. w związku z zakażeniem wirusem HIV), co może uniemożliwić uzyskanie pełnej korzyści ze szczepionki Apexxnar.

Podobnie jak w przypadku każdej szczepionki, Apexxnar może nie zapewnić ochrony wszystkim zaszczepionym osobom.

## **Inne leki i (lub) szczepionki i Apexxnar**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, lub jeśli niedawno otrzymał jakąkolwiek szczepionkę.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tej szczepionki.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Szczepionka Apexxnar nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn – jednak niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## **Szczepionka Apexxnar zawiera sód**

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

## **3. Jak stosować szczepionkę Apexxnar**

Lekarz lub pielęgniarka wstrzyknie zalecaną dawkę (0,5 ml) szczepionki w ramię pacjenta.

Pacjent powinien otrzymać 1 wstrzyknięcie.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent był wcześniej szczepiony przeciw pneumokokom.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem szczepionki Apexxnar należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.



#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każda szczepionka, Apexxnar może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Ciężkie działania niepożądane**

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów następujących ciężkich działań niepożądanych (patrz także punkt 2):

obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (opuchlizna), spłycenie oddechu (duszność), świszczący oddech (skurcz oskrzeli) — mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej, takiej jak anafilaksja, w tym wstrząs.

##### **Inne działania niepożądane**

**Bardzo często:** mogą wystąpić częściej niż przy 1 na 10 dawek szczepionki

- ból głowy
- ból stawów i ból mięśni
- ból i(lub) tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, i zmęczenie

**Często:** mogą wystąpić nie częściej niż przy 1 na 10 dawek szczepionki

- obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka

**Niezbyt często:** mogą wystąpić nie częściej niż przy 1 na 100 dawek szczepionki

- biegunka, nudności i wymioty
- wysypka oraz obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
- świąd w miejscu wstrzyknięcia, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, pachowych lub pachwinowych (limfadenopatia), pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia i dreszcze

**Następujące działania niepożądane wystąpiły po podaniu szczepionki Prevenar 13 i mogą również wystąpić po podaniu szczepionki Apexxnar:**

- wysypka powodująca swędzące czerwone plamy (rumień wielopostaciowy)
- podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia
- zmniejszenie łaknienia
- ograniczony zakres ruchu ramienia

##### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5. Jak przechowywać szczepionkę Apexxnar

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Szczepionkę Apexxnar należy zużyć jak najszybciej po wyjęciu z lodówki.

Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka została zamrożona.

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

Ampułko-strzykawki należy przechowywać w lodówce, w pozycji poziomej, by skrócić czas ponownego tworzenia zawiesiny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera szczepionka Apexxnar**

Substancjami czynnymi szczepionki są koniugaty polisacharydów i białka nośnikowego CRM<sub>197</sub> składające się z:

- 2,2 mikrograma polisacharydu dla serotypów: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F
- 4,4 mikrograma polisacharydu dla serotypu 6B.

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera około 51 mikrogramów białka nośnikowego CRM<sub>197</sub>, adsorbowanego na fosforanie glinu (0,125 mg glinu).

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda szczepionka Apexxnar i co zawiera opakowanie**

Szczepionka jest białą zawiesiną do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, zawierającej jedną dawkę (0,5 ml). Dostarczana jest w opakowaniach z 1 lub 10 ampułko-strzykawkami, z igłami lub bez igieł, oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 5 opakowań po 10 ampułko-strzykawkę, z igłami lub bez igieł. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 5 251 4000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел: +359 2 970 4333

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Irlandia**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Magyarország**

Pfizer Kft  
Tel: + 36 1 488 37 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Podczas przechowywania może wytworzyć się biały osad a nad nim przezroczysta ciecz. Nie oznacza to pogorszenia jakości produktu. Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w pozycji poziomej, żeby skrócić czas ponownego tworzenia zawiesiny.

### **Przygotowanie do podania**

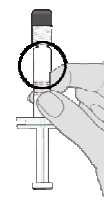
#### **Krok 1. Ponowne tworzenie zawiesiny szczepionki**

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



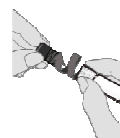
#### **Krok 2. Kontrola wzrokowa**

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



#### **Krok 3. Zdjąć nakrętkę strzykawkę**

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



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

#### **Krok 4. Założyć sterylną igłę**

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

Podać całą dawkę.

Szczepionka Apexxnar przeznaczona jest wyłącznie do podania domięśniowego.

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

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