

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Apexxnar injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (20-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

|   |            |
|---|------------|
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 1 <sup>1,2</sup>   | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 3 <sup>1,2</sup>   | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 4 <sup>1,2</sup>   | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 5 <sup>1,2</sup>   | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 6A <sup>1,2</sup>  | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 6B <sup>1,2</sup>  | 4,4 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 7F <sup>1,2</sup>  | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 8 <sup>1,2</sup>   | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 9V <sup>1,2</sup>  | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 10A <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 11A <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 12F <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 14 <sup>1,2</sup>  | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 15B <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 18C <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 19A <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 19F <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 22F <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 23F <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 33F <sup>1,2</sup> | 2,2 mikrog |

<sup>1</sup>Konjugert til CRM<sub>197</sub>-bærerprotein (cirka 51 mikrog per dose)

<sup>2</sup>Adsorbent på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium per dose)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.  
Vaksinen er en homogen, hvit suspensjon.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos personer fra 18 år og eldre.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for informasjon om beskyttelse mot spesifikke pneumokokkserotyper.

Apexxnar skal brukes i samsvar med offentlige anbefalinger.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

### Dosering

#### *Personer fra 18 år og eldre*

Apexxnar skal administreres som en enkeltdose til personer fra 18 år og eldre.

Det er ikke fastslått om det er behov for revaksinering med en påfølgende dose av Apexxnar.

Det finnes ingen tilgjengelige data på sekvensiell vaksinering med andre pneumokokkvaksiner eller en boosterdose av Apexxnar. På bakgrunn av klinisk erfaring med Prevenar 13 (en konjugert pneumokokkvaksine som består av 13 polysakkarid-konjugater som også finnes i Apexxnar), skal Apexxnar gis først hvis bruk av 23-valent pneumokokk-polysakkarid-vaksine (Pneumovax 23 [PPV23]) anses som hensiktsmessig (se pkt. 5.1).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Apexxnar hos barn og ungdom yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Spesielle populasjoner*

Det finnes ingen data om Apexxnar i spesielle populasjoner.

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier på Prevenar 13 (en konjugert pneumokokkvaksine som består av 13 polysakkarid-konjugater som også finnes i Apexxnar) hos voksne som har høyere risiko for pneumokokkinfeksjon på grunn av immunkompromittering eller benmargstransplantasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

På bakgrunn av disse dataene ble følgende doseringsanbefalinger gitt for Prevenar 13:

- Personer med høyere risiko for pneumokokkinfeksjon (f.eks. personer med sigdcellesykdom eller hiv-infeksjon), inkludert personer som tidligere er vaksinert med én eller flere doser med PPV23, anbefales å få minst én dose Prevenar 13.
- Hos personer med hematopoietisk stamcelletransplantat (HSCT) består den anbefalte immuniseringsserien med Prevenar 13 av fire doser på 0,5 ml hver. Den primære serien består av tre doser, der den første dose gis 3 til 6 måneder etter HSCT og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En boosterdose ble anbefalt 6 måneder etter den tredje dosen (se pkt. 5.1).

Se også avsnitt 4.4. og 5.1.

### Administrasjonsmåte

Kun til intramuskulær bruk.

Én dose (0,5 ml) Apexxnar skal administreres intramuskulært, fortrinnsvis i deltamuskel. Pass på at det ikke injiseres i eller nær nerver og blodkar.

For instruksjoner om håndtering av vaksinen før administrering, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor difteritoksoid.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Apexxnar skal ikke injiseres intravaskulært.

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Overfølsomhet

Som med alle injiserbare vaksiner, skal egnet medisinsk behandling og overvåkning alltid være tilgjengelig i tilfelle det oppstår en sjelden anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen.

#### Samtidig sykdom

Vaksinasjonen skal utsettes hos personer som har akutt, alvorlig febersykdom. En mindre infeksjon, f.eks. forkjølelse, bør imidlertid ikke føre til at vaksinasjonen blir utsatt.

#### Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Vaksinen må administreres med forsiktighet hos personer med trombocytopeni eller blødningsforstyrrelse, fordi blødning kan oppstå etter intramuskulær administrering.

Blødningsrisikoen hos pasienter med koaguleringsforstyrrelser må evalueres nøye før noen vaksine blir administrert intramuskulært, og subkutan administrering bør vurderes hvis den potensielle fordelene klart oppveier risikoen.

#### Beskyttelse mot pneumokokksykdom

Apexxnar beskytter kun mot *Streptococcus pneumoniae*-serotypene som er inkludert i vaksinen, og ikke mot andre mikroorganismer som forårsaker invasiv sykdom eller pneumoni. Som med en hvilken som helst vaksine, beskytter ikke Apexxnar alle vaksinerte individer mot invasiv pneumokokksykdom eller pneumoni. For den nyeste epidemiologiske informasjon i landet ditt, bør du konferere med den relevante nasjonale organisasjonen (Folkehelseinstituttet).

#### Immunkompromitterte personer

Data på sikkerhet og immunogenitet for Apexxnar er ikke tilgjengelig hos personer i immunkompromitterte grupper. Vaksinerings bør vurderes individuelt.

På bakgrunn av erfaringen med pneumokokkvaksiner er det mulig at noen personer med forandret immunkompetanse har redusert immunrespons på Apexxnar.

Personer med svekket immunrespons, uansett om det skyldes immunsupprimerende behandling, en genetisk defekt, infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) eller andre årsaker, kan ha redusert antistoffrespons på aktiv immunisering. Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent.

Data på sikkerhet og immunogenitet for Prevenar 13 (en konjugert pneumokokkvaksine som består av 13 polysakkarid-konjugater som også finnes i Apexxnar, er tilgjengelig for et begrenset antall personer med hiv-infeksjon eller med HSCT (se pkt. 4.8 og 5.1).

Hos voksne ble formelle kriterier for non-inferioritet oppfylt på tvers av alle studerte aldersgrupper, selv om numerisk lavere geometriske gjennomsnittstitre ble observert med Apexxnar for de fleste av serotypene sammenlignet med Prevenar 13 (se pkt. 5.1). Den kliniske relevansen av denne observasjonen når det gjelder immunkompromitterte personer, er imidlertid ikke kjent.

### Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Apexxnar kan administreres samtidig med sesonginfluensavaksine (firevalent; overflateantigen, inaktivert, adjuvantert). Hos personer med underliggende tilstander som er forbundet med en høy risiko for å utvikle livstruende pneumokokksykdom, kan det vurderes å dele opp administrering av firevalent influensavaksine og Apexxnar (f.eks. med cirka 4 uker). I en dobbeltblindet, randomisert studie (B7471004) hos voksne som var 65 år eller eldre, var immunresponsen formelt non-inferior. Numerisk lavere titre ble imidlertid observert for alle pneumokokk-serotyper inkludert i Apexxnar når det ble gitt samtidig med sesonginfluensavaksine (firevalent; overflateantigen, inaktivert, adjuvantert), sammenlignet med når Apexxnar ble gitt alene. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent.

Apexxnar kan administreres samtidig med covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert).

Det finnes ingen data om samtidig administrasjon av Apexxnar med andre vaksiner.

Forskjellige injiserbare vaksiner skal alltid gis på ulike injeksjonssteder.

Apexxnar skal ikke blandes med andre vaksiner/legemidler i samme sprøyte.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av Apexxnar hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet.

Administrering av Apexxnar under graviditet skal vurderes bare hvis de potensielle fordelene oppveier eventuelle potensielle risikoer for moren og fosteret.

### Amming

Det er ukjent om Apexxnar blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

## Fertilitet

Det er ingen data om effekt av Apexxnar på menneskers fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på hunddyrs fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Apexxnar har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene nevnt under pkt. 4.8, kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner midlertidig.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

##### *Deltakere fra 18 år og eldre*

Sikkerheten av Apexxnar ble evaluert i seks kliniske studier (to fase 1, én fase 2 og tre fase 3) med 4 552 deltagere fra 18 år og eldre og med 2 496 deltagere i kontrollgruppene.

I fase 3-studiene ble Apexxnar gitt til 4 263 deltagere. Dette inkluderte 1 798 deltagere fra 18 t.o.m. 49 år, 334 deltagere fra 50 t.o.m. 59 år og 2 131 deltagere fra 60 år og eldre (1 138 var 65 år og eldre). Av deltakerne som fikk Apexxnar i fase 3-studiene, hadde 3 639 ikke fått pneumokokkvaksine tidligere, 253 hadde tidligere fått Pneumovax 23 (pneumokokk-polysakkarid-vaksine [23-valent]; PPV23) ( $\geq 1$  til  $\leq 5$  år før opptak i studien), 246 hadde tidligere bare fått Prevenar 13 ( $\geq 6$  måneder før opptak i studien) og 125 hadde tidligere fått Prevenar 13 fulgt av PPV23 (dosen av PPV23  $\geq 1$ -år før opptak i studien).

Deltakere i fase 3-studien B7471007 (hovedstudie 1007) ble evaluert med tanke på bivirkninger 1 måned etter vaksineringsen og med tanke på alvorlige bivirkninger 6 måneder etter vaksineringsen. Denne studien hadde 447 deltagere fra 18 til 49 år, 445 deltagere fra 50 til 59 år, 1 985 deltagere fra 60 til 64 år, 624 deltagere fra 65 til 69 år, 319 deltagere fra 70 til 79 år og 69 deltagere  $\geq 80$  år.

Hos deltagere i alderen 18 til 49 år i studie 1007 og en fase 3-studie B7471008 («Lot Consistency»-studie 1008, var de hyppigst rapporterte bivirkningene smerte på injeksjonsstedet (79,2 %), muskelsmerter (62,9 %), fatigue (46,7 %), hodepine (36,7 %) og leddsmerter (16,2 %). Hos deltagere i alderen 50 til 59 år i studie 1007, var de hyppigst rapporterte bivirkningene smerte på injeksjonsstedet (72,5 %), muskelsmerter (49,8 %), fatigue (39,3 %), hodepine (32,3 %) og leddsmerter (15,4 %). Hos deltagere  $\geq 60$  år i studie 1007, var de hyppigst rapporterte bivirkningene smerte på injeksjonsstedet (55,4 %), muskelsmerter (39,1 %), fatigue (30,2 %), hodepine (21,5 %) og leddsmerter (12,6 %). Disse bivirkningene var vanligvis lette til moderate og gikk over i løpet av noen få dager etter vaksineringsen.

Fase 3-studien B7471006 (studie 1006) evaluerte Apexxnar hos deltagere  $\geq 65$  år med varierende tidligere pneumokokkstatus (før de fikk PPV23 eller Prevenar 13 eller før de fikk Prevenar 13 etterfulgt av PPV23). I denne studien var de hyppigst rapporterte bivirkningene hos deltagere tilsvarende de som ble beskrevet hos deltagere  $\geq 60$  år i studie 1007, med litt høyere andel smerte på injeksjonsstedet (61,2 %) hos deltagere som tidligere hadde fått Prevenar 13, og leddsmerter (16,8 %) hos deltagere som tidligere hadde fått Prevenar 13 etterfulgt av PPV23.

#### Bivirkningstabell

Bivirkninger fra kliniske fase 3-studier og erfaring etter markedsføring er presentert i bivirkningstabellen nedenfor.

### Bivirkninger fra kliniske studier

Siden Apexxnar inneholder de samme 13 serotype-spesifikke, kapsulære polysakkarid-konjugatene og de samme hjelpestoffene som Prevenar 13, er bivirkningene som allerede er identifisert i forbindelse med Prevenar 13, tatt med blant bivirkningene av Apexxnar. I tabell 1 presenteres bivirkninger som er rapportert i fase 3-studier av Apexxnar, basert på høyeste frekvens blant bivirkninger, lokale reaksjoner eller systemiske hendelser etter vaksinerings i en hvilken som helst Apexxnar-gruppe. I kliniske studier var sikkerhetsprofilen til Apexxnar lik sikkerhetsprofilen til Prevenar 13. Ingen nye bivirkninger ble identifisert i forhold til Prevenar 13.

I organklasser systemet er bivirkninger listet opp etter avtakende hyppighet og alvorlighetsgrad. Hyppigheten er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1. Bivirkninger av Apexxnar i kliniske studier**

| Organklasser system                                       | Svært vanlige   | Vanlige   | Mindre vanlige  | Frekvens ikke kjent                 |
|---|---|---|---|-------------------------------------|
| Forstyrrelser i immunsystemet                             |   |   | Overfølsomhetsreaksjon, inkludert ansiktsødem, dyspné, bronkospasme   |                                     |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer              |   |   |   | Nedsatt appetitt <sup>a</sup>       |
| Nevrologiske sykdommer                                    | Hodepine  |   |   |                                     |
| Gastrointestinale sykdommer                               |   |   | Diaré <sup>a</sup><br>Kvalme<br>Oppkast <sup>a</sup>  |                                     |
| Hud- og underhudssykdommer                                |   |   | Utslett <sup>a</sup><br>Angioødem   |                                     |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Leddsmerter<br>Muskelsmerter                                |   |   |                                     |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Smerte/ømhhet på vaksinasjonsstedet<br>Fatigue (utmattelse) | Indurasjon/hevelse på vaksinasjonsstedet <sup>a</sup><br>Erytem på vaksinasjonsstedet <sup>a</sup><br>Feber | Pruritus på vaksinasjonsstedet<br>Lymfadenopati<br>Urtikaria på vaksinasjonsstedet<br>Frysninger <sup>a</sup> | Begrenset armmobilitet <sup>a</sup> |

a. Bivirkning rapportert i kliniske studier av Prevenar 13, med frekvens svært vanlig ( $\geq 1/10$ ). Nedsatt appetitt og begrenset armmobilitet ble ikke rapportert hos voksne i fase 3-studien av Apexxnar, og frekvensen er derfor ikke kjent.

### Sikkerhet ved samtidig administrasjon av vaksiner hos voksne

Når Apexxnar ble administrert sammen med den tredje dosen (oppfriskningsdosen) av en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) hos voksne  $\geq 65$  år, var toleranseprofilen generelt lik den når kun covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) ble administrert. Det var noen få forskjeller i sikkerhetsprofilen sammenlignet med administrasjon av kun Apexxnar. I fase 3-studien B7471026 (studie 1026) ble feber (13,0 %) og frysninger (26,5 %) rapportert som «svært vanlige» ved samtidig administrasjon. Det var også én rapport om svimmelhet (0,5 %) i gruppen med samtidig administrasjon.

### Bivirkninger fra erfaring etter markedsføring

Tabell 2 omfatter bivirkninger som er spontanrapportert ved bruk av Prevenar 13 etter markedsføring og kan også oppstå med Apexxnar. Sikkerhetsdata for Prevenar 13 etter markedsføring er relevant for Apexxnar, fordi Apexxnar inneholder alle komponenter (polysakkarid-konjugater og hjelpestoffer) av Prevenar 13. Disse bivirkningene ble spontanrapportert fra en populasjon av ukjent størrelse. Det er derfor ikke mulig å fastslå en pålitelig hyppighet eller å fastslå (for alle bivirkninger) et årsaksforhold med eksponering for vaksinen.

**Tabell 2. Bivirkninger av Prevenar 13 fra erfaring etter markedsføring**

| Organklasser  | Frekvens ikke kjent                                 |
|---|---|
| Forstyrrelser i immunsystemet                             | Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, inkludert sjokk |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Erythema multiforme                                 |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Dermatitt på vaksinasjonsstedet                     |

Fordi bivirkninger kommer fra spontane rapporter etter markedsføring av Prevenar 13 kan ikke hyppigheten anslås ut ifra de tilgjengelige data, og er ikke kjent.

### Ytterligere informasjon for spesielle pasientgrupper i studier med Prevenar 13

Deltakere ( $\geq 18$  år) med hiv-infeksjon hadde lignende hyppighet av bivirkninger som i tabell 1, bortsett fra feber (5 % til 18 %) og oppkast (8 % til 12 %) som var svært vanlig og kvalme ( $< 1$  % til 3 %) som var vanlig.

Deltakere ( $\geq 18$  år) med HSCT hadde lignende hyppighet av bivirkninger som i tabell 1, bortsett fra feber (4 % til 15 %), oppkast (6 % til 21 %) og diaré (25 % til 36 %) som var svært vanlig.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Overdosering med Apexxnar er usannsynlig siden administrasjon skjer via ferdigfylt sprøyte.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, pneumokokkvaksiner, ATC-kode: J07A L02

#### Virkningsmekanisme

Apexxnar inneholder 20 kapsulære pneumokokk-polysakkarider som alle er konjugert til CRM<sub>197</sub>-bærerprotein, som modifierer immunresponsen på polysakkaridet fra en T-celle-uavhengig respons til en T-celle-avhengig respons. Den T-celle-avhengige responsen fører til både en forsterket antistoffrespons og generering av B-hukommelsesceller, som muliggjør en anamnestic (booster)-respons på ny eksponering for bakterien.

Vaksinering med Apexxnar induserer antistoffproduksjon i serum og immunologisk hukommelse mot serotypene som finnes i vaksinen. Hos voksne er nivået av sirkulerende antistoffer som korrelerer med beskyttelsen mot pneumokokksykdom, ikke klart definert.



## Klinisk effekt

Det er ikke utført effektstudier med Apexxnar.

## Immunogenitetsdata

### *Kliniske studier av Apexxnar hos voksne*

Tre kliniske fase 3-studier, B7471006, B7471007 og B7471008 (studie 1006, studie 1007 og studie 1008) ble utført i USA og Sverige for å evaluere immunogeniteten til Apexxnar i forskjellige voksne aldersgrupper og hos deltakere som enten ikke hadde fått pneumokokk-vaksine tidligere eller som tidligere var vaksinert med Prevenar 13, PPV23 eller begge deler.

I hver studie deltok deltakere som var friske eller immunkompetente med stabile underliggende tilstander, som kronisk kardiovaskulær sykdom, kronisk lungesykdom, nyresykdom, diabetes mellitus, kronisk leversykdom, og medisinske risikotilstander og risikoatferd (f.eks. røyking) som man vet øker risikoen for alvorlig pneumokokk-pneumoni og IPD. I hovedstudien (studie 1007) ble disse risikofaktorene identifisert hos 34 %, 32 % og 26 % av deltakerne som var henholdsvis 60 år eller eldre, 50 til 59 år og 18 til 49 år. En stabil medisinsk tilstand ble definert som en medisinsk tilstand som ikke hadde ført til en signifikant behandlingsendring de forrige 6 ukene (dvs. endring til ny behandlingskategori på grunn av forverret sykdom) eller sykehusinnleggelse på grunn av forverret sykdom de siste 12 ukene før de fikk studievaktsinen.

I alle studier ble immunresponsene på Apexxnar og kontrollvaksinene målt i en OPA-analyse (opsonofagocytisk aktivitet). Ved OPA-analyse måles funksjonelle antistoffer mot *S. pneumoniae*.

### *Sammenligning av immunrespons på Apexxnar, Prevenar 13 og PPV23*

I en randomisert, aktiv-kontrollert, dobbelblindet, klinisk studie av ikke-inferioritet (pivotal studie 1007) av Apexxnar i USA og Sverige ble deltakere fra 18 år og eldre som aldri hadde fått pneumokokkvaksine, opptatt i 1 av 3 grupper basert på alder ved studieopptak (18 til 49, 50 til 59 og  $\geq 60$  år) og ble randomisert til å få Apexxnar eller kontroll. Deltakere fra 60 år og eldre ble randomisert i et 1:1-forhold til å få Apexxnar ( $n = 1507$ ), fulgt av administrering av placebo (saltoppløsning) eller Prevenar 13 ( $n = 1490$ ) 1 måned senere, og med administrering av PPV23 1 måned senere. Deltakere fra 18 til 49 år og 50 til 59 år ble tilfeldig fordelt (3:1). De fikk en dose av Apexxnar (fra 18 til 49 år:  $n = 335$ , 50 til 59 år:  $n = 334$ ) eller Prevenar 13 (18 til 49 år:  $n = 112$ , 50 til 59 år:  $n = 111$ ).

Serotype-spesifikke OPA geometriske gjennomsnittstitre (GMT) ble målt før første vaksinerings og 1 måned etter hver vaksinerings. Non-inferior immunrespons, OPA GMT 1 måned etter vaksinerings, med Apexxnar i forhold til en kontrollvaksine for en serotype ble fastslått hvis nedre grense av det 2-sidige 95 % konfidensintervallet (KI) for GMT-forholdet (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPV23) for den serotypen, var høyere enn 0,5.

Hos deltakere fra 60 år og eldre var immunresponsene på alle 13 matchede serotyper fremkalt av Apexxnar, non-inferior i forhold til dem som ble fremkalt av Prevenar 13 for samme serotyper 1 måned etter vaksinerings. For de matchede serotypene ble generelt numerisk lavere geometriske gjennomsnittstitre observert med Apexxnar sammenlignet med Prevenar 13 (tabell 3). Den kliniske relevansen av disse funnene er imidlertid ikke kjent.

Immunresponsene induert av Apexxnar på 6/7 ytterligere serotyper var non-inferior i forhold til dem som ble induert av PPV23 på de samme serotypene 1 måned etter vaksinerings. Responsen på serotype 8 oppfylte ikke det forhåndsspesifiserte statistiske kriteriet for non-inferioritet (nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GMT-forholdet er 0,49 i stedet for  $> 0,50$ ) (tabell 3). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent. Bekreftende analyser for andre serotype 8-endepunkter i Apexxnar-gruppen viste fordelaktig utfall. Dette omfatter en økning av

geometrisk gjennomsnitt på 22,1 ganger fra før vaksinerings til 1 måned etter vaksinerings. 77,8 % av deltakerne fikk  $\geq 4$  ganger økning i OPA-titre fra før vaksinerings til 1 måned etter vaksinerings, og 92,9 % av deltakerne fikk OPA-titre  $\geq$  LLOQ 1 måned etter vaksinerings.

**Tabell 3. OPA GMT 1 måned etter vaksinerings av deltakere fra 60 år og eldre som fikk Apexxnar, sammenlignet med Prevenar 13 for de 13 matchede serotypene og med PPV23 for de 7 ytterligere serotypene (studie 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                              | Apexxnar<br>(N = 1 157–1 430) | Prevenar 13<br>(N = 1 390–<br>1 419) | PPV23<br>(N = 1 201–<br>1 319) | Vaksinesammenligning         |                      |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------|
|                              |                               |                                      |                                | GMT-<br>forhold <sup>e</sup> | 95 % KI <sup>e</sup> |
|                              | GMT <sup>e</sup>              | GMT <sup>e</sup>                     | GMT <sup>e</sup>               |                              |                      |
| <b>Serotype</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                           | 1 165                                |                                | 0,76                         | 0,66; 0,88           |
| 6B                           | 1 115                         | 1 341                                |                                | 0,83                         | 0,73; 0,95           |
| 7F                           | 969                           | 1 129                                |                                | 0,86                         | 0,77; 0,96           |
| 9V                           | 1 456                         | 1 568                                |                                | 0,93                         | 0,82; 1,05           |
| 14                           | 747                           | 747                                  |                                | 1,00                         | 0,89; 1,13           |
| 18C                          | 1 253                         | 1 482                                |                                | 0,85                         | 0,74; 0,97           |
| 19A                          | 518                           | 645                                  |                                | 0,80                         | 0,71; 0,90           |
| 19F                          | 266                           | 333                                  |                                | 0,80                         | 0,70; 0,91           |
| 23F                          | 277                           | 335                                  |                                | 0,83                         | 0,70; 0,97           |
| <b>Ytterligere serotyper</b> |                               |                                      |                                |                              |                      |
| 8                            | 466                           |                                      | 848                            | 0,55                         | 0,49; 0,62           |
| 10A                          | 2 008                         |                                      | 1 080                          | 1,86                         | 1,63; 2,12           |
| 11A                          | 4 427                         |                                      | 2 535                          | 1,75                         | 1,52; 2,01           |
| 12F                          | 2 539                         |                                      | 1 717                          | 1,48                         | 1,27; 1,72           |
| 15B                          | 2 398                         |                                      | 769                            | 3,12                         | 2,62; 3,71           |
| 22F                          | 3 666                         |                                      | 1 846                          | 1,99                         | 1,70; 2,32           |
| 33F                          | 5 126                         |                                      | 3 721                          | 1,38                         | 1,21; 1,57           |

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk gjennomsnittstiter; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N = antall deltakere; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPV23 = pneumokokk-polysakkaridvaksine (23-valent).

- Studie 1007 ble utført i USA og Sverige.
- Ikke-inferioritet for en serotype var oppfylt hvis nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GMT-forholdet (forholdet Apexxnar/komparator) var høyere enn 0,5 (2-gangers kriterium for ikke-inferioritet).
- Resultater lavere enn LLOQ ble satt til  $0,5 \times$  LLOQ i analysen.
- Populasjon med evaluerbar immunogenitet.
- GMT og GMT-forhold samt de relaterte 2-sidige konfidensintervallene var basert på analyse av log-transformerte OPA-titre ved bruk av en regresjonsmodell med vaksinegruppe, kjønn, røykestatus, alder ved vaksinerings og log-transformerte OPA-titre ved baseline.

#### Immunogenitet hos deltakere fra 18 t.o.m. 59 år

I studie 1007 ble deltakere fra 50 t.o.m 59 år og deltakere fra 18 t.o.m. 49 år tilfeldig fordelt (3:1) til å få 1 vaksinerings med Apexxnar eller Prevenar 13. Serotype-spesifikke OPA GMT ble målt før vaksinerings og 1 måned etter vaksinerings. Med begge vaksiner ble det observert høyere immunrespons hos yngre deltakere enn hos eldre deltakere. Det ble utført en analyse av non-inferioritet for Apexxnar i den yngre aldersgruppen kontra Apexxnar hos deltakere fra 60 t.o.m. 64 år per serotype, for å bekrefte indikasjonen hos voksne fra 18 t.o.m. 49 år og fra 50 t.o.m. 59 år. Non-inferioritet ble oppfylt hvis nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GMT-forholdet (Apexxnar hos deltakere 18 t.o.m. 49 år / 60 t.o.m. 64 år og 50 t.o.m. 59 år / 60 t.o.m. 64 år) for de 20 serotypene, var  $> 0,5$ . Apexxnar

fremkalte immunresponser på alle 20 vaksineserotyper i de to de yngre aldersgruppene, som var non-inferior i forhold til responsene hos deltakere fra 60 t.o.m. 64 år 1 måned etter vaksinerings (tabell 4).

Som angitt ovenfor ble personer med risikofaktorer inkludert i denne studien. På tvers av alle studerte aldersgrupper ble det generelt sett en numerisk lavere immunrespons hos deltakere med risikofaktorer sammenlignet med deltakere uten risikofaktorer. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Selv om det ikke var planlagt som en aktiv kontroll for immunogenitetsevalueringer i studien, viste en post hoc deskriptiv analyse generelt numerisk lavere OPA geometriske gjennomsnittstitre 1 måned etter Apexxnar for de matchede serotypene sammenlignet med Prevenar 13 hos deltakere fra 18 t.o.m. 59 år. Den kliniske relevansen av disse funnene er imidlertid ikke kjent.

**Tabell 4. Sammenligninger av OPA GMT 1 måned etter Apexxnar hos deltakere fra 18 t.o.m. 49 år, 50 t.o.m. 59 år, deltakere fra 60 t.o.m. 64 år (studie 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                              | 18–49 år<br>(N = 251–317) | 60–64 år<br>(N = 765–941) | 18–49 år<br>I forhold til<br>60–64 år                  | 50–59 år<br>(N = 266–320) | 60–64 år<br>(N = 765–<br>941) | 50–59 år<br>I forhold til<br>60–64 år              |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|-------------------------------|--|
|                              | GMT <sup>e</sup>          | GMT <sup>e</sup>          | GMT-<br>forhold <sup>e</sup><br>(95 % KI) <sup>e</sup> | GMT <sup>e</sup>          | GMT <sup>e</sup>              | GMT-forhold <sup>e</sup><br>(95 % KI) <sup>e</sup> |
| <b>Serotype</b>              |                           |                           |  |                           |                               |  |
| 1                            | 163                       | 132                       | 1,23<br>(1,01, 1,50)                                   | 136                       | 132                           | 1,03<br>(0,84; 1,26)                               |
| 3                            | 42                        | 42                        | 1,00<br>(0,87, 1,16)                                   | 43                        | 41                            | 1,06<br>(0,92; 1,22)                               |
| 4                            | 1 967                     | 594                       | 3,31<br>(2,65, 4,13)                                   | 633                       | 578                           | 1,10<br>(0,87; 1,38)                               |
| 5                            | 108                       | 97                        | 1,11<br>(0,91, 1,36)                                   | 85                        | 97                            | 0,88<br>(0,72; 1,07)                               |
| 6A                           | 3 931                     | 1 023                     | 3,84<br>(3,06, 4,83)                                   | 1 204                     | 997                           | 1,21<br>(0,95; 1,53)                               |
| 6B                           | 4 260                     | 1 250                     | 3,41<br>(2,73, 4,26)                                   | 1 503                     | 1 199                         | 1,25<br>(1,00; 1,56)                               |
| 7F                           | 1 873                     | 1 187                     | 1,58<br>(1,30, 1,91)                                   | 1 047                     | 1 173                         | 0,89<br>(0,74; 1,07)                               |
| 9V                           | 6 041                     | 1 727                     | 3,50<br>(2,83, 4,33)                                   | 1 726                     | 1 688                         | 1,02<br>(0,83; 1,26)                               |
| 14                           | 1 848                     | 773                       | 2,39<br>(1,93, 2,96)                                   | 926                       | 742                           | 1,25<br>(1,01; 1,54)                               |
| 18C                          | 4 460                     | 1 395                     | 3,20<br>(2,53, 4,04)                                   | 1 805                     | 1 355                         | 1,33<br>(1,06; 1,68)                               |
| 19A                          | 1 415                     | 611                       | 2,31<br>(1,91, 2,81)                                   | 618                       | 600                           | 1,03<br>(0,85; 1,25)                               |
| 19F                          | 655                       | 301                       | 2,17<br>(1,76, 2,68)                                   | 287                       | 290                           | 0,99<br>(0,80; 1,22)                               |
| 23F                          | 1 559                     | 325                       | 4,80<br>(3,65, 6,32)                                   | 549                       | 328                           | 1,68<br>(1,27; 2,22)                               |
| <b>Ytterligere serotyper</b> |                           |                           |  |                           |                               |  |
| 8                            | 867                       | 508                       | 1,71<br>(1,38, 2,12)                                   | 487                       | 502                           | 0,97<br>(0,78; 1,20)                               |
| 10A                          | 4 157                     | 2 570                     | 1,62<br>(1,31, 2,00)                                   | 2 520                     | 2 437                         | 1,03<br>(0,84; 1,28)                               |
| 11A                          | 7 169                     | 5 420                     | 1,32<br>(1,04, 1,68)                                   | 6 417                     | 5 249                         | 1,22<br>(0,96, 1,56)                               |

**Tabell 4. Sammenligninger av OPA GMT 1 måned etter Apexxnar hos deltakere fra 18 t.o.m. 49 år, 50 t.o.m. 59 år, deltakere fra 60 t.o.m. 64 år (studie 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

|     | 18–49 år<br>(N = 251–317) | 60–64 år<br>(N = 765–941) | 18–49 år<br>I forhold til<br>60–64 år                  | 50–59 år<br>(N = 266–320) | 60–64 år<br>(N = 765–<br>941) | 50–59 år<br>I forhold til<br>60–64 år              |
|-----|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|-------------------------------|--|
|     | GMT <sup>e</sup>          | GMT <sup>e</sup>          | GMT-<br>forhold <sup>e</sup><br>(95 % KI) <sup>e</sup> | GMT <sup>e</sup>          | GMT <sup>e</sup>              | GMT-forhold <sup>e</sup><br>(95 % KI) <sup>e</sup> |
| 12F | 5 875                     | 3 075                     | 1,91<br>(1,51, 2,41)                                   | 3 445                     | 3 105                         | 1,11<br>(0,88; 1,39)                               |
| 15B | 4 601                     | 3 019                     | 1,52<br>(1,13, 2,05)                                   | 3 356                     | 2 874                         | 1,17<br>(0,88; 1,56)                               |
| 22F | 7 568                     | 4 482                     | 1,69<br>(1,30, 2,20)                                   | 3 808                     | 4 228                         | 0,90<br>(0,69; 1,17)                               |
| 33F | 7 977                     | 5 693                     | 1,40<br>(1,10, 1,79)                                   | 5 571                     | 5 445                         | 1,02<br>(0,81; 1,30)                               |

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk gjennomsnitt; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N = antall deltakere; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPV23 = pneumokokk-polysakkaridvaksine (23-valent).

a. Studie 1007 ble utført i USA og Sverige.

b. Ikke-inferioritet for en serotype var oppfylt hvis nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GMT-forholdet (forholdet yngre aldergruppe / aldersgruppe 60 t.o.m. 64 år) var høyere enn 0,5 (2-gangers kriterium for ikke-inferioritet).

c. Resultater lavere enn LLOQ ble satt til  $0,5 \times$  LLOQ i analysen.

d. Populasjon med evaluerbar immunogenitet.

e. GMT, GMT-forhold og de relaterte 2-sidige konfidensintervallene var basert på analyse av log-transformerte OPA-titre ved bruk av en regresjonsmodell med vaksinegruppe, kjønn, røykestatus og log-transformerte OPA-titre ved baseline. Sammenligningen av deltakere fra 18 t.o.m 49 år og deltakere fra 60 t.o.m. 64 år med deltakere fra 50 t.o.m. 59 år og deltakere 60 t.o.m. 64 år var basert på separate regresjonsmodeller.

#### *Immunogenitet for Apexxnar hos voksne som tidligere hadde fått pneumokokkvaksine*

En randomisert, åpen, klinisk fase 3-studie (studie 1006) beskriver immunresponser på Apexxnar hos deltakere fra 65 år og eldre, som tidligere var vaksinert med PPV23, med Prevenar 13, eller med Prevenar 13 fulgt av PPV23. Deltakerne i denne studien som tidligere var vaksinert med Prevenar 13 (kun Prevenar 13 eller fulgt av PPV23), ble tatt opp i studien på studiestedene i USA, mens deltakerne som tidligere var vaksinert med kun PPV23, også ble tatt opp på svenske studiesteder (35,5 % i den kategorien).

Apexxnar fremkalte immunrespons på alle 20 vaksineserotyper hos deltakere fra 65 år og eldre som tidligere hadde fått pneumokokkvaksine (tabell 5). I begge grupper var immunresponsen svakere hos deltakere som tidligere hadde fått PPV23-vaksine.

**Tabell 5. Pneumokokk OPA GMT før og 1 måned etter Apexxnar hos deltakere fra 65 år og eldre som tidligere hadde fått pneumokokkvaksine (studie 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                 | Tidligere bare PPV23                |                                       | Tidligere bare Prevenar 13          |                                       | Tidligere Prevenar 13 og PPV23      |   |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|
|                 | Før<br>vaksinering<br>(N = 208–247) | Etter<br>vaksinering<br>(N = 216–246) | Før<br>vaksinering<br>(N = 210–243) | Etter<br>vaksinering<br>(N = 201–243) | Før<br>vaksinering<br>(N = 106–121) | Etter<br>vaksinering<br>(N = 102–<br>121) |
|                 | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>       | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>         | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>       | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>         | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>       | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>             |
| <b>Serotype</b> |                                     |                                       |                                     |                                       |                                     |   |
| 1               | 24<br>(20, 28)                      | 51<br>(42, 62)                        | 34<br>(28, 41)                      | 115<br>(96, 138)                      | 42<br>(32, 56)                      | 82<br>(61; 110)                           |
| 3               | 13<br>(11, 15)                      | 31<br>(27, 36)                        | 15<br>(13, 18)                      | 54<br>(47, 63)                        | 20<br>(17, 25)                      | 39<br>(32; 48)                            |
| 4               | 29<br>(23, 35)                      | 150<br>(118, 190)                     | 67<br>(53, 84)                      | 335<br>(274, 410)                     | 73<br>(53, 101)                     | 194<br>(143; 262)                         |

**Tabell 5. Pneumokokk OPA GMT før og 1 måned etter Apexxnar hos deltakere fra 65 år og eldre som tidligere hadde fått pneumokokkvaksine (studie 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                              | Tidligere bare PPV23              |                                     | Tidligere bare Prevenar 13        |                                     | Tidligere Prevenar 13 og PPV23    |                                     |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|                              | Før vaksinerings<br>(N = 208–247) | Etter vaksinerings<br>(N = 216–246) | Før vaksinerings<br>(N = 210–243) | Etter vaksinerings<br>(N = 201–243) | Før vaksinerings<br>(N = 106–121) | Etter vaksinerings<br>(N = 102–121) |
|                              | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>     | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>       | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>     | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>       | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>     | GMT<br>(95 % KI) <sup>e</sup>       |
| 5                            | 27<br>(24, 31)                    | 63<br>(53, 75)                      | 38<br>(32, 44)                    | 87<br>(73, 104)                     | 47<br>(37, 59)                    | 83<br>(65; 108)                     |
| 6A                           | 57<br>(46, 70)                    | 749<br>(577, 972)                   | 125<br>(99, 158)                  | 1 081<br>(880, 1327)                | 161<br>(116, 224)                 | 1 085<br>(797; 1478)                |
| 6B                           | 107<br>(86, 133)                  | 727<br>(574, 922)                   | 174<br>(138, 219)                 | 1 159<br>(951, 1414)                | 259<br>(191, 352)                 | 1 033<br>(755; 1415)                |
| 7F                           | 156<br>(132, 184)                 | 378<br>(316, 452)                   | 210<br>(175, 251)                 | 555<br>(467, 661)                   | 206<br>(164, 258)                 | 346<br>(277; 432)                   |
| 9V                           | 203<br>(171, 241)                 | 550<br>(454, 667)                   | 339<br>(282, 408)                 | 1 085<br>(893, 1318)                | 352<br>(270, 459)                 | 723<br>(558; 938)                   |
| 14                           | 212<br>(166, 270)                 | 391<br>(315, 486)                   | 282<br>(224, 356)                 | 665<br>(554, 798)                   | 336<br>(238, 473)                 | 581<br>(434; 777)                   |
| 18C                          | 173<br>(137, 218)                 | 552<br>(445, 684)                   | 219<br>(177, 272)                 | 846<br>(693, 1033)                  | 278<br>(209, 369)                 | 621<br>(470; 821)                   |
| 19A                          | 82<br>(66, 100)                   | 239<br>(197, 288)                   | 124<br>(100, 153)                 | 365<br>(303, 440)                   | 182<br>(141, 235)                 | 341<br>(264; 439)                   |
| 19F                          | 61<br>(52, 71)                    | 159<br>(131, 192)                   | 89<br>(74, 107)                   | 242<br>(199, 294)                   | 120<br>(94, 154)                  | 218<br>(168; 282)                   |
| 23F                          | 23<br>(18, 28)                    | 152<br>(115, 199)                   | 48<br>(37, 62)                    | 450<br>(358, 566)                   | 66<br>(46, 94)                    | 293<br>(204; 420)                   |
| <b>Ytterligere serotyper</b> |                                   |                                     |                                   |                                     |                                   |                                     |
| 8                            | 55<br>(45, 67)                    | 212<br>(172, 261)                   | 28<br>(24, 33)                    | 603<br>(483, 753)                   | 139<br>(99, 195)                  | 294<br>(220; 392)                   |
| 10A                          | 212<br>(166, 269)                 | 1 012<br>(807, 1 270)               | 141<br>(113, 177)                 | 2 005<br>(1 586, 2 536)             | 400<br>(281, 568)                 | 1 580<br>(1 176; 2 124)             |
| 11A                          | 510<br>(396, 656)                 | 1 473<br>(1 192, 1 820)             | 269<br>(211, 343)                 | 1 908<br>(1 541, 2 362)             | 550<br>(386, 785)                 | 1 567<br>(1 141; 2 151)             |
| 12F                          | 147<br>(112, 193)                 | 1 054<br>(822, 1 353)               | 53<br>(43, 65)                    | 1 763<br>(1 372, 2 267)             | 368<br>(236, 573)                 | 1 401<br>(1 002; 1 960)             |
| 15B                          | 140<br>(104, 189)                 | 647<br>(491, 853)                   | 74<br>(56, 98)                    | 1 480<br>(1 093, 2 003)             | 190<br>(124, 291)                 | 1 067<br>(721; 1 578)               |
| 22F                          | 167<br>(122, 230)                 | 1 773<br>(1 355, 2 320)             | 60<br>(45, 82)                    | 4 157<br>(3 244, 5 326)             | 286<br>(180, 456)                 | 2 718<br>(1 978; 3 733)             |
| 33F                          | 1 129<br>(936, 1 362)             | 2 026<br>(1 684, 2 437)             | 606<br>(507, 723)                 | 3 175<br>(2 579, 3 908)             | 1 353<br>(1 037, 1 765)           | 2 183<br>(1 639; 2 908)             |

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk gjennomsnittstiter; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N = antall deltakere; OPA = opsonofagocytisk aktivitet; PPV23 = pneumokokk-polysakkaridvaksine (23-valent).

- Studie 1006 ble utført i USA og Sverige.
- Resultater lavere enn LLOQ ble satt til  $0,5 \times$  LLOQ i analysen.
- Populasjon med evaluerbar immunogenitet.
- Åpen administrering av Apexxnar.
- 2-sidige KI basert på Students t-fordeling.

#### Immunresponser i spesielle pasientgrupper

Personer med tilstandene beskrevet nedenfor, har forhøyet risiko for pneumokokksykdom.

Det er ikke utført studier der Apexxnar ble gitt til personer med hiv og beinmargstransplantasjon.

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier på Prevenar 13 (en pneumokokk-konjugatvaksine som består av 13 polysakkarid-konjugater som også finnes i Apexxnar) gitt til voksne med hiv-infeksjon og voksne som har fått beinmargstransplantasjon.

I alle analyserte aldersgrupper hadde deltakere som var friske eller hadde stabile ikke-immunkompromitterende kroniske medisinske tilstander, lavere immunrespons med Apexxnar enn med Prevenar 13, til tross for at de forhåndsdefinerte marginer for non-inferioritet var oppfylt. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

### *Hiv-infeksjon*

#### Voksne som ikke tidligere var vaksinert med pneumokokkvaksine

I studie 6115A1-3002 (B1851021) ble det opptatt 152 hiv-infiserte deltakere fra 18 år og eldre (CD4  $\geq$  200 celler/mikrol, virusbelastning  $<$  50 000 kopier/ml og fri for aktiv aids-relatert sykdom) som ikke tidligere var vaksinert med en pneumokokkvaksine, som fikk 3 doser Prevenar 13. I samsvar med de generelle anbefalingene ble en enkeltdose av PPV23 deretter administrert. Vaksinene ble administrert med intervaller på 1 måned. Immunresponser ble vurdert hos 131 til 137 evaluerbare deltakere ca. 1 måned etter hver dose med vaksinen. Etter første dose fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG geometrisk gjennomsnitts konsentrasjon (GMK) og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre og tredje dosen med Prevenar 13 var immunresponsen tilsvarende eller høyere enn etter den første dosen.

#### Voksne som tidligere var vaksinert med PPV23

I studie 6115A1-3017 (B1851028) ble immunresponsen evaluert hos 329 hiv-infiserte deltakere fra 18 år og eldre (CD4+ T-celletall  $\geq$  200 celler/mikrol og virusbelastning  $<$  50 000 kopier/ml) som tidligere var vaksinert med PPV23 administrert minst 6 måneder før deltakelse. Deltakerne fikk 3 doser Prevenar 13, ved oppstart, 6 måneder og 12 måneder etter den første dosen med Prevenar 13. Etter første vaksinerings fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt med IgG GMK og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre og tredje dosen med Prevenar 13 var immunresponsen sammenlignbar med eller høyere enn etter den første dosen. Personer som tidligere hadde fått to eller flere tidligere doser med PPV23, hadde en lignende respons sammenlignet med personer som tidligere hadde fått én enkelt dose.

### *Hematopoietisk stamcelletransplantat (HSCT)*

I studie 6115A1-3003 (B1851022) ble det opptatt 190 deltakere fra 18 år og eldre som hadde et allogent HSCT, som fikk tre doser Prevenar 13 med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Den første dosen ble administrert ved 3 til 6 måneder etter HSCT. En fjerde dose (boosterdose) med Prevenar 13 ble administrert 6 måneder etter den tredje dosen. I samsvar med de generelle anbefalingene ble en enkeltdose av PPV23 administrert 1 måned etter den fjerde dosen med Prevenar 13. Immunresponser målt ved hjelp av IgG GMK, ble vurdert hos 130 til 159 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter vaksinerings. Prevenar 13 fremkalte økte antistoffnivåer etter hver dose. Immunresponsene etter den fjerde dosen av Prevenar 13 var signifikant økt for alle serotyper i forhold til dem som ble observert etter den tredje dosen.

Denne studien viste at fire doser Prevenar 13 fremkalte serumkonsentrasjoner av IgG tilsvarende de som ble induert av en enkeltdose til friske deltakere i samme aldersgruppe.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Apexxnar i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av sykdom forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Hjelpetoffer**

Natriumklorid  
Ravsyre  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

For hjelpetoffer, se pkt. 2.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Denne vaksinen skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

## **6.3 Holdbarhet**

24 måneder

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Ferdigfylte sprøyter skal oppbevares horisontalt i kjøleskap for å redusere oppslemmingstiden.

Skal ikke fryses. Kast vaksinen hvis den har vært frosset.

Av mikrobiologiske hensyn bør vaksinen brukes straks den er tatt ut av kjøleskapet.

Stabilitetsdata indikerer at vaksinen er stabil i 96 timer når den oppbevares ved temperaturer fra 8 °C til 25 °C, eller i 72 timer når den oppbevares ved temperaturer fra 0 °C til 2 °C. Ved utgangen av denne perioden skal Apexxnar være brukt eller kastes. Disse dataene er ment å veilede helsepersonell i tilfelle midlertidig temperaturavvik.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

0,5 ml injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med sprøytehette (syntetisk gummiblanding av isopren/brombutyl) og stempelpropp (klorbutylgummi).

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 50 ferdigfylte sprøyter, med eller uten kanyle.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

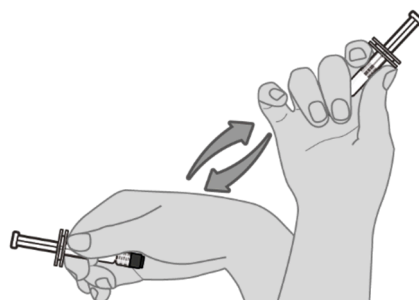
## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Under oppbevaring kan man, i sprøyten som inneholder suspensjonen, se et hvitt bunnfall og en klar supernatant. Ferdigfylte sprøyter skal oppbevares horisontalt for å redusere oppslemmingstiden.

## Tilberedning før administrering

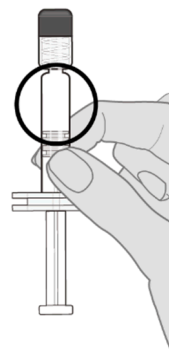
### **Trinn 1. Oppslemming av vaksinen**

Hold den ferdigfylte sprøyten horisontalt mellom tommel og pekefinger og rist kraftig inntil innholdet i sprøyten er en homogen, hvit suspensjon. Ikke bruk vaksinen hvis den ikke kan oppslemmes (resuspenderes).



### **Trinn 2. Visuell inspeksjon**

Før administrering skal vaksinen inspiseres visuelt med tanke på faste partikler og misfarging. Skal ikke brukes hvis det finnes faste partikler eller misfarging. Hvis vaksinen ikke er en homogen, hvit suspensjon, skal trinn 1 og 2 gjentas.



### **Trinn 3. Ta av sprøytehetten**

Ta sprøytehetten av Luer lock-adapteren ved å vri hetten langsomt mot urviseren mens du holder i Luer lock-adapteren.



Merk: Vær forsiktig når du tar av hetten, slik at det uttrukkede stampelet ikke trykkes ned.

### **Trinn 4. Sett på en steril kanyle**

Fest en kanyle som er egnet for intramuskulær administrering, på den ferdigfylte sprøyten ved å holde i Luer lock-adapteren og vri nålen med urviseren.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. februar 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere av biologiske virkestoff

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irland

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

| Beskrivelse  | Forfallsdato       |
|--|--------------------|
| 1. For å undersøke den langsiktige effekten av Apexxnar for aktiv immunisering for forebygging av pneumoni forårsaket av <i>Streptococcus pneumoniae</i> , skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene fra US studie B7471015. Dette er en fase 4-studie som benytter et test-negativt design for å evaluere effekten av Apexxnar mot samfunnservrevet pneumoni hos voksne $\geq 65$ år, bekreftet ved radiologi. | CSR:<br>31/12/2027 |
| 2. For å undersøke den langsiktige effekten av Apexxnar for aktiv immunisering for forebygging av pneumoni forårsaket av <i>Streptococcus pneumoniae</i> , skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene fra en fase 4, «real-world data» observasjonsstudie. Denne studien skal evaluere effekten av Apexxnar mot samfunnservrevet pneumoni i Europa, i henhold til avtalt protokoll.                              | CSR:<br>31/12/2030 |
| 3. For å undersøke den langsiktige effekten av Apexxnar for aktiv immunisering for forebygging av pneumoni forårsaket av <i>Streptococcus pneumoniae</i> , skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene fra en fase 4, «real-world data» observasjonsstudie. Denne studien skal evaluere effekten av Apexxnar mot samfunnservrevet pneumoni i Europa, i henhold til avtalt protokoll.                              | CSR:<br>31/12/2030 |

CSR: Rapport om klinisk studie

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTTERKARTONG**

**Pakning med 1, 10 og 50 ferdigfylte sprøyter, med eller uten kanyle – MED «BLUE BOX»**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apexxnar injeksjonsvæske, suspensjon  
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (20-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

## **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 dose (0,5 ml) inneholder 2,2 mikrog polysakkarid fra serotypene 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4,4 mikrog fra serotype 6B konjugert til CRM<sub>197</sub>-bærerprotein, adsorbent på aluminiumfosfat.

1 dose (0,5 ml) inneholder 0,125 mg aluminium.

## **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

## **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon

1 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylt sprøyte med separat kanyle

1 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylt sprøyte uten kanyle

10 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter med separate kanyler

10 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter uten kanyler

50 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter med separate kanyler

50 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter uten kanyler

## **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Kun til intramuskulær bruk.

Rist godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

## **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Horisontal oppbevaring er anbefalt.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1612/002 – pakningsstørrelse på 1 med separat kanyle  
EU/1/21/1612/001 – pakningsstørrelse på 1 uten kanyle  
EU/1/21/1612/004 – pakningsstørrelse på 10 med separate kanyler  
EU/1/21/1612/003 – pakningsstørrelse på 10 uten kanyle  
EU/1/21/1612/006 – pakningsstørrelse på 50 med separate kanyler  
EU/1/21/1612/005 – pakningsstørrelse på 50 uten kanyle

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.



**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Ferdigfylte sprøyter

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apexxnar injeksjonsvæske, suspensjon  
i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Rist godt før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose (0,5 ml)

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Apexxnar injeksjonsvæske, suspensjon

Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (20-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbert)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Denne vaksinen er skrevet ut kun til deg. Ikke gi den videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Apexxnar er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Apexxnar
3. Hvordan Apexxnar gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Apexxnar
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Apexxnar er og hva det brukes mot

Apexxnar er en pneumokokk-vaksine som gis til:

- **personer som er 18 år og eldre** for å bidra til å forebygge sykdom som lungebetennelse (pneumoni), blodforgiftning (sepsis) eller bakterier i blodet (bakteriemi) og hjernehinnebetennelse (meningitt) forårsaket av 20 typer av bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Apexxnar gir beskyttelse mot 20 typer av *Streptococcus pneumoniae*-bakterien.

Vaksinen virker ved å hjelpe kroppen til å produsere egne antistoffer som beskytter deg mot disse sykdommene.

#### 2. Hva du må vite før du får Apexxnar

**Apexxnar skal ikke gis**

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller annen vaksine som inneholder difteritoksoid.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjonen dersom du:

- har nåværende eller tidligere medisinske problemer etter bruk av Apexxnar som f.eks. en allergisk reaksjon eller pusteproblemer,

- har alvorlig sykdom eller høy feber. En lett feber eller øvre luftveisinfeksjon (for eksempel forkjølelse) er i seg selv ingen grunn til å utsette vaksineringsprosessen.
- har blødningsforstyrrelser eller lett får blåmerker,
- har svekket immunforsvar (f.eks. grunnet hiv-infeksjon), siden du kanskje ikke vil få full nytte av Apexxnar.

Som med hvilken som helst annen vaksine, vil ikke Apexxnar beskytte alle som vaksineres.

### **Andre legemidler/vaksiner og Apexxnar**

Apexxnar kan gis samtidig som influensavaksine (inaktivert) på et annet injeksjonssted. Legen vil imidlertid vurdere om du bør ta vaksinene med f.eks. 4 ukers mellomrom.

Apexxnar kan gis samtidig som covid-19 mRNA-vaksine.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller nylig har fått en annen vaksine.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Apexxnar har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene nevnt i avsnitt 4 «Mulige bivirkninger», kan imidlertid ha en kortvarig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Apexxnar inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan Apexxnar gis**

Lege eller sykepleier injiserer den anbefalte dosen (0,5 ml) av vaksinen i armen din.

Du skal få én injeksjon.

Informér lege, apotek eller sykepleier dersom du har fått en pneumokokkvaksine tidligere.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Apexxnar.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Apexxnar forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### **Alvorlige bivirkninger**

Kontakt lege umiddelbart dersom du får følgende alvorlige bivirkninger (se også avsnitt 2): hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg (ødem), kortpustethet (dyspné), pipende pust (bronkospasme). Dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon som anafylaktisk reaksjon, inkludert sjokk.

##### **Andre bivirkninger**

**Svært vanlige:** kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen

- Hodepine.
- Leddsmerter og muskelsmerter.
- Smerte/ømhet på injeksjonsstedet og tretthet.

**Vanlige:** kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen

- Hevelse på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet og feber.

**Mindre vanlige:** kan forekomme ved opptil 1 av 100 doser av vaksinen

- Diaré, kvalme og oppkast.
- Utslett og hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, som kan medføre problemer med å svelge eller puste (angioødem).
- Kløe på injeksjonsstedet, hovne kjertler i hals, armhule eller lyske (lymfadenopati), elveblest på injeksjonsstedet (urtikaria) og frysninger.

**Følgende bivirkninger er sett ved bruk av Prevenar 13 og kan også oppstå ved bruk av Apexxnar:**

- Utslett som forårsaker kløende, røde flekker (erythema multiforme).
- Irritasjon på injeksjonsstedet.
- Nedsatt appetitt.
- Begrenset bevegelighet i armen.

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Apexxnar

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Apexxnar skal brukes så snart som mulig etter at den er tatt ut av kjøleskapet.

Skal ikke fryses. Kast vaksinen hvis den har vært frosset.

Stabilitetsdata indikerer at vaksinen er stabil i 96 timer når den oppbevares ved temperaturer fra 8 °C til 25 °C, eller i 72 timer når den oppbevares ved temperaturer fra 0 °C til 2 °C. Ved utgangen av denne perioden skal Apexxnar være brukt eller kastet. Disse dataene er ment å veilede helsepersonell i tilfelle midlertidig temperaturavvik.

Ferdigfylte sprøyter skal oppbevares horisontalt i kjøleskap for å redusere oppslemmingstiden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Apexxnar

Virkestoffer er polysakkarid-CRM<sub>197</sub>-konjugater som består av:

- 2,2 mikrogram polysakkarid fra serotypene 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F og 33F
- 4,4 mikrogram polysakkarid fra serotype 6B

1 dose (0,5 ml) inneholder cirka 51 mikrogram CRM<sub>197</sub>-bærerprotein, adsorbent på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium).

Andre innholdsstoffer er natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Apexxnar ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit injeksjonsvæske, suspensjon, levert i en enkeltdose, ferdigfylt sprøyte (0,5 ml). Den finnes i pakningsstørrelser på 1, 10 og 50, med eller uten kanyle. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker ansvarlig for batch release  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Magyarország**

Pfizer Kft

Tel: + 36 1 488 37 00

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tel: + 356 21344610

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: + 45 44 20 11 00

**Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H

Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6785800

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.

Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500



**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ**

**Andre informasjonskilder**

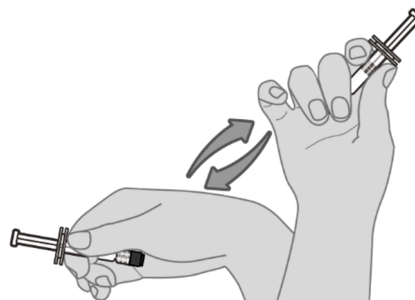
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

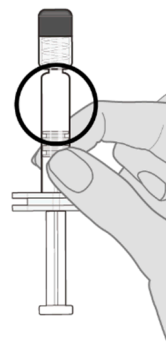
Ved lagring kan det dannes et hvitt bunnfall og en klar supernatant. Dette er ikke et tegn på forringelse. Ferdigfylte sprøyter skal oppbevares horisontalt for å redusere oppslemmingstiden.

**Tilberedning før administrering****Trinn 1. Oppslemming av vaksinen**

Hold den ferdigfylte sprøyten horisontalt mellom tommel og pekefinger, og rist kraftig inntil innholdet i sprøyten er en homogen, hvit suspensjon. Ikke bruk vaksinen hvis den ikke kan oppslemmes (resuspenderes).

**Trinn 2. Visuell inspeksjon**

Før administrering skal vaksinen inspiseres visuelt med tanke på faste partikler og misfarging. Skal ikke brukes hvis det finnes faste partikler eller misfarging. Hvis vaksinen ikke er en homogen, hvit suspensjon, skal trinn 1 og 2 gjentas.



### **Trinn 3. Ta av sprøyteheten**

Ta sprøyteheten av Luer lock-adapteren ved å vri hetten langsomt mot urviseren mens du holder i Luer lock-adapteren.



Merk: Vær forsiktig når du tar av hetten, slik at det uttrukke stempellet ikke trykkes ned.

### **Trinn 4. Sett på en steril kanyle**

Fest en kanyle som er egnet for intramuskulær administrering, på den ferdigfylte sprøyten ved å holde i Luer lock-adapteren og vri nålen med urviseren.

Administrer hele dosen.

Apexxnar er kun beregnet til intramuskulær bruk.

Apexxnar skal ikke blandes med andre vaksiner/legemidler i samme sprøyte.

Apexxnar kan gis til voksne samtidig som sesonginfluensavaksinen (firevalent; overflateantigen, inaktivert, adjuvantert). Hos personer med underliggende tilstander som er forbundet med en høy risiko for å utvikle livstruende pneumokokksykdom, kan det vurderes å dele opp administrering av firevalent influensavaksine og Apexxnar (f.eks. med cirka 4 uker). Vaksinen bør gis på ulike injeksjonssteder.

Apexxnar kan gis til voksne samtidig som covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.