

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.
Vaccinet är en homogen vit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Apexxnar ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Personer 18 år och äldre

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

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

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

Pediatrisk population

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

Särskilda populationer

Det finns inga data om Apexxnar i särskilda populationer.

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

Baserat på dessa data gavs följande doseringsrekommendationer för Prevenar 13:

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

Se även avsnitt 4.4 och 5.1.

Administreringsätt

Endast för intramuskulär användning.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Apexxnar ska inte injiceras intravaskulärt.

Spårbarhet

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

Överkänslighet

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

Samtidig sjukdom

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

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

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

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

Skydd mot pneumokocksjukdom

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

Personer med nedsatt immunförsvar

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

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

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

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

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

Hjälpämne

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Apexxnar kan administreras samtidigt som mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat).

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

Olika injicerbara vacciner ska alltid ges på olika vaccinationsställen.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

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

Amning

Det är okänt om Apexxnar utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Deltagare 18 år och äldre

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

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

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

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

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

Tabell över biverkningar

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

Biverkningar i kliniska prövningar

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

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

Tabell 1. Biverkningar i kliniska prövningar med Apexxnar

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

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

Säkerhet vid samtidig administrering av vacciner till vuxna

När Apexxnar administrerades till vuxna i åldern ≥ 65 år tillsammans med den tredje (booster) dosen av ett mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat) liknade tolerabilitetsprofilen generellt den för mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat) när detta administreras separat. Det fanns några få skillnader i säkerhetsprofilen jämfört med administrering av enbart Apexxnar. I fas 3-studien B7471026 (studie 1026) rapporterades pyrexia (13,0 %) och frossa (26,5 %) som ”mycket vanliga” vid samtidig administrering. Det förekom även en rapport om yrsel (0,5 %) i gruppen som fick samtidig administrering.

Biverkningar efter godkännandet för försäljning

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

Tabell 2. Biverkningar efter godkännandet för försäljning av Prevenar 13

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

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

Ytterligare information i särskilda populationer i studier med Prevenar 13

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt

Inga effektstudier har utförts med Apexxnar.

Immunogenicitetsdata

Kliniska prövningar med Apexxnar hos vuxna

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

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

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

Jämförelse mellan immunsvår på Apexxnar och Prevenar 13 samt PPSV23

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

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

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

Immunsvaret som framkallades av Apexxnar på 6/7 ytterligare serotyper var inte sämre (non-inferior) än det som framkallades av PPSV23 på samma serotyper en månad efter vaccinationen. Responsen på serotyp 8 uppnådde inte de förspecificerade statistiska kriterierna för non-inferiority (den nedre gränsen för 2-sidigt 95-procentigt KI för GMT-kvoten är 0,49 istället för $>0,50$) (tabell 3). Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. Stödande analyser av andra effektmått för serotyp 8 i Apexxnar-gruppen visade på gynnsamma resultat. Dessa omfattar en geometrisk

genomsnittlig stegring (GMFR, geometric mean fold rise) med 22,1 gånger från före vaccination till 1 månad efter vaccination. 77,8 % av deltagarna fick en ≥ 4 -faldig ökning av OPA-titrarna från före vaccination till 1 månad efter vaccination och 92,9 % av deltagarna uppnådde OPA-titrar på \geq nedre kvantifieringsgräns (LLOQ) 1 månad efter vaccination.

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

	Apexxnar (N = 1 157–1 430)	Prevenar 13 (N = 1 390– 1 419)	PPSV23 (N = 1 201– 1 319)	Vaccinjämförelse	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT-kvot ^e	95 % KI ^e
Serotyp					
1	123	154		0,80	0,71; 0,90
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6A	889	1 165		0,76	0,66; 0,88
6B	1 115	1 341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1 129		0,86	0,77; 0,96
9V	1 456	1 568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1 253	1 482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
Övriga serotyper					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2 008		1 080	1,86	1,63; 2,12
11A	4 427		2 535	1,75	1,52; 2,01
12F	2 539		1 717	1,48	1,27; 1,72
15B	2 398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3 666		1 846	1,99	1,70; 2,32
33F	5 126		3 721	1,38	1,21; 1,57

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

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

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

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

immunsvar på samtliga 20 vaccinsero typer i de två yngre åldersgrupperna som var non-inferior till immunsvaret hos deltagare 60–64 år 1 månad efter vaccination (tabell 4).

Även om det inte var planerat som en aktiv kontroll för immunogenicitetsutvärderingar i studien visade en beskrivande post hoc-analys generellt sett numeriskt lägre geometriska OPA-medeltitrat 1 månad efter Apexxnar för de matchade serotyperna jämfört med Prevenar 13 hos deltagare i åldern 18 till 59 år, dock är den kliniska relevansen av dessa fynd okänd.

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

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

	18–49 år (N = 251–317)	60–64 år (N = 765–941)	18–49 år jämfört med 60–64 år	50–59 år (N = 266–320)	60–64 år (N = 765– 941)	50–59 år jämfört med 60–64 år
	GMT ^e	GMT ^e	GMT-kvot ^e (95 % KI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT-kvot ^e (95 % KI) ^e
Serotyp						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	1 967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3 931	1 023	3,84 (3,06; 4,83)	1 204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4 260	1 250	3,41 (2,73; 4,26)	1 503	1 199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1 873	1 187	1,58 (1,30; 1,91)	1 047	1 173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6 041	1 727	3,50 (2,83; 4,33)	1 726	1 688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1 848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4 460	1 395	3,20 (2,53; 4,04)	1 805	1 355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1 415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1 559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
Övriga serotyper						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4 157	2 570	1,62 (1,31; 2,00)	2 520	2 437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7 169	5 420	1,32 (1,04; 1,68)	6 417	5 249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5 875	3 075	1,91 (1,51; 2,41)	3 445	3 105	1,11 (0,88; 1,39)

15B	4 601	3 019	1,52 (1,13; 2,05)	3 356	2 874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7 568	4 482	1,69 (1,30; 2,20)	3 808	4 228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7 977	5 693	1,40 (1,10; 1,79)	5 571	5 445	1,02 (0,81; 1,30)

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

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

Apexxars immunogenicitet hos vuxna som tidigare vaccinerats med pneumokockvaccin

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

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

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

	Tidigare enbart PPSV23		Tidigare enbart Prevenar 13		Tidigare Prevenar 13 och PPSV23	
	Före vaccination (N = 208–247)	Efter vaccination (N = 216–246)	Före vaccination (N = 210–243)	Efter vaccination (N = 201–243)	Före vaccination (N = 106–121)	Efter vaccination (N = 102–121)
	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e
Serotyp						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1 081 (880; 1 327)	161 (116; 224)	1 085 (797; 1 478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1 159 (951; 1 414)	259 (191; 352)	1 033 (755; 1 415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1 085 (893; 1 318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)

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

	Tidigare enbart PPSV23		Tidigare enbart Prevenar 13		Tidigare Prevenar 13 och PPSV23	
	Före vaccination (N = 208–247)	Efter vaccination (N = 216–246)	Före vaccination (N = 210–243)	Efter vaccination (N = 201–243)	Före vaccination (N = 106–121)	Efter vaccination (N = 102–121)
	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e	GMT (95 % KI) ^e
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1 033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)
19A	82 (66; 100)	239 (197; 288)	124 (100; 153)	365 (303; 440)	182 (141; 235)	341 (264; 439)
19F	61 (52; 71)	159 (131; 192)	89 (74; 107)	242 (199; 294)	120 (94; 154)	218 (168; 282)
23F	23 (18; 28)	152 (115; 199)	48 (37; 62)	450 (358; 566)	66 (46; 94)	293 (204; 420)
Övriga serotyper						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1 012 (807; 1 270)	141 (113; 177)	2 005 (1 586; 2 536)	400 (281; 568)	1 580 (1 176; 2 124)
11A	510 (396; 656)	1 473 (1 192; 1 820)	269 (211; 343)	1 908 (1 541; 2 362)	550 (386; 785)	1 567 (1 141; 2 151)
12F	147 (112; 193)	1 054 (822; 1 353)	53 (43; 65)	1 763 (1 372; 2 267)	368 (236; 573)	1 401 (1 002; 1 960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1 480 (1 093; 2 003)	190 (124; 291)	1 067 (721; 1 578)
22F	167 (122; 230)	1 773 (1 355; 2 320)	60 (45; 82)	4 157 (3 244; 5 326)	286 (180; 456)	2 718 (1 978; 3 733)
33F	1 129 (936; 1 362)	2 026 (1 684; 2 437)	606 (507; 723)	3 175 (2 579; 3 908)	1 353 (1 037; 1 765)	2 183 (1 639; 2 908)

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

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

Immunsvar i särskilda populationer

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

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

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

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

Hivinfektion

Vuxna som inte tidigare vaccinerats med pneumokockvaccin

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

Vuxna som tidigare vaccinerats med PPSV23

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

Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

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

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Bärnstenssyra
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvant, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Får ej frysas. Ska kasseras om vaccinet varit fryst.

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

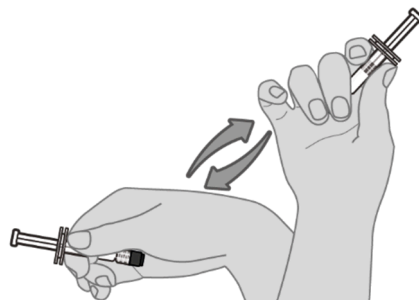
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Förberedelse inför administrering

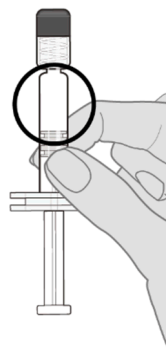
Steg 1. Resuspension av vaccinet

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



Steg 2. Visuell inspektion

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



Steg 3. Ta av skyddshättan från sprutan

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



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

Steg 4. Sätt fast en steril nål

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
1. För att ytterligare undersöka den långsiktiga effektiviteten av Apexxnar för aktiv immunisering för förebyggande av pneumoni orsakad av <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten av den amerikanska studien B7471015, en fas-4 studie som använder test-negativ design för att utvärdera effektivitet av Apexxnar mot radiologiskt bekräftad samhällsförvärd pneumoni av vaccintyp hos vuxna ≥ 65 år.	Klinisk studierapport 31 december 2027
2. För att ytterligare undersöka den långsiktiga effektiviteten av Apexxnar för aktiv immunisering för förebyggande av pneumoni orsakad av <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten av en fas 4 observations-, real world- studie för att utvärdera effektivitet av Apexxnar mot samhällsförvärd pneumoni av vaccintyp i Europa enligt överenskommet protokoll.	Klinisk studierapport 31 december 2030
3. För att ytterligare undersöka den långsiktiga effektiviteten av Apexxnar för aktiv immunisering för förebyggande av invasiv sjukdom orsakad av <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten av en fas 4 observations-, real world- studie för att utvärdera effektivitet av Apexxnar mot samhällsförvärd pneumoni av vaccintyp i Europa enligt överenskommet protokoll.	Klinisk studierapport 31 december 2030

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förpackning om 1, 10 och 50 förfyllda sprutor, med eller utan nål - MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Apexxnar injektionsvätska, suspension
polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat, 20-valent

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dos (0,5 ml) innehåller 2,2 µg polysackarid från serotyperna 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F och 4,4 µg från serotyp 6B konjugerad till bärarprotein CRM₁₉₇, adsorberad på aluminiumfosfat.

1 dos (0,5 ml) innehåller 0,125 mg aluminium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, bärnstenssyra, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension

1 förfylld endosspruta (0,5 ml) med separat nål

1 förfylld endosspruta (0,5 ml) utan nål

10 förfyllda endossprutor (0,5 ml) med separata nålar

10 förfyllda endossprutor (0,5 ml) utan nålar

50 förfyllda endossprutor (0,5 ml) med separata nålar

50 förfyllda endossprutor (0,5 ml) utan nålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intramuskulär användning.

Skakas väl före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Bör förvaras liggande.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1612/002 – förpackning om 1 med separat nål
EU/1/21/1612/001 – förpackning om 1 utan nål
EU/1/21/1612/004 – förpackning om 10 med separata nålar
EU/1/21/1612/003 – förpackning om 10 utan nålar
EU/1/21/1612/006 – förpackning om 50 med separata nålar
EU/1/21/1612/005 – förpackning om 50 utan nålar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfyllda sprutor

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Apexxnar injektionsvätska, suspension
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Skakas väl före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos (0,5 ml)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Apexxnar injektionsvätska, suspension

polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat, 20-valent

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta vaccin har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Apexxnar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Apexxnar
3. Hur Apexxnar ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Apexxnar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Apexxnar är och vad det används för

Apexxnar är ett pneumokockvaccin som ges till:

- **personer 18 år eller äldre** för att hjälpa till att förhindra sjukdom såsom: pneumoni (lunginflammation), blodförgiftning eller bakteriemi (bakterier i blodet) och meningit (hjärnhinneinflammation), orsakad av 20 olika typer av bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Apexxnar ger skydd mot 20 typer av bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Vaccinet hjälper kroppen att producera egna antikroppar som skyddar dig mot dessa sjukdomar.

2. Vad du behöver veta innan du får Apexxnar

Apexxnar ska inte ges

- om du är allergisk (överkänslig) mot de aktiva substanserna eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6), eller något annat vaccin som innehåller difteritoxid.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan vaccinationen om du:

- har eller har haft några medicinska problem efter någon tidigare dos med Apexxnar, såsom en allergisk reaktion eller andningssvårigheter,
- har en allvarlig sjukdom eller hög feber. Lätt feber eller en övre luftvägsinfektion (t.ex. förkylning) är i sig inte någon orsak till att skjuta upp vaccinationen.

- har en blödningsjukdom eller lätt får blåmärken.
- har nedsatt immunförsvar (t.ex. på grund av hivinfektion); det kan hända att du inte får full nytta av Apexxnar.

Liksom med andra vacciner skyddar Apexxnar inte alla personer som är vaccinerade.

Andra läkemedel/vacciner och Apexxnar

Apexxnar kan ges samtidigt som influensavaccin (inaktiverat influensavaccin) på olika injektionsställen. Beroende på den individuella riskbedömningen som görs av sjukvårdspersonalen kan det kan hända att du får rådet att ta vaccinerna vid olika tillfällen, t.ex. med 4 veckors intervall.

Apexxnar kan ges samtidigt som mRNA-vaccin mot covid-19.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, eller nyligen fått något annat vaccin.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du får detta vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Apexxnar har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns i avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”, kan emellertid tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Apexxnar innehåller natrium

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

3. Hur Apexxnar ges

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att injicera den rekommenderade dosen (0,5 ml) av vaccinet i din arm.

Du ges en injektion.

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du fått vaccin mot pneumokocker tidigare.

Om du har ytterligare frågor om hur Apexxnar används, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla vacciner kan Apexxnar orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever tecken på någon av följande allvarliga biverkningar (se även avsnitt 2):

svullnad i ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg (ödem), andnöd (dyspné), pipande andning (bronkospasm) – dessa kan vara tecken på allvarlig allergisk reaktion så som anafylaxi, inklusive chock.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga: kan förekomma vid fler än 1 av 10 doser av vaccinet

- Huvudvärk.
- Smärta i leder och muskler.
- Smärta/ömheter vid injektionsstället, samt trötthet.

Vanliga: kan förekomma vid upp till 1 av 10 doser av vaccinet

- Svullnad vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, samt feber.

Mindre vanliga kan förekomma vid upp till 1 av 100 doser av vaccinet

- Diarré, illamående och kräkningar.
- Utslag och svullnad i ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg som kan göra det svårt att svälja eller andas (angioödem).
- Klåda vid injektionsstället, svullna körtlar i nacken, armhålan eller ljumsken (lymfadenopati), nässelutslag vid injektionsstället och frossa.

Följande biverkningar har förekommit med Prevenar 13 och kan också förekomma med Apexxnar:

- Utslag som ger kliande röda blemmor (erythema multiforme).
- Irritation vid injektionsstället.
- Minskad aptit.
- Nedsatt rörlighet i armen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Apexxnar ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Apexxnar ska användas så snart som möjligt efter att det tagits ut ur kylskåpet.

Får ej frysas. Kassera vaccinet om det varit fryst.

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

Förfyllda sprutor ska förvaras liggande i kylskåpet för att minimera tiden för resuspension.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är polysackarider konjugerade till bärarprotein CRM₁₉₇ bestående av:

- 2,2 mikrogram polysackarid från serotyperna 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F och 33F
- 4,4 mikrogram polysackarid från serotyp 6B

En dos (0,5 ml) innehåller cirka 51 mikrogram bärarprotein CRM₁₉₇, adsorberat på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium).

Övriga innehållsämnen är natriumklorid, bärnstenssyra, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vaccinet är en vit injektionsvätska, suspension, i en förfylld endosspruta (0,5 ml). Det tillhandahålls i förpackningsstorlekar om 1, 10 och 50 förfyllda sprutor, med eller utan nål. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:	Tillverkare som ansvarar för frisläppande av
Pfizer Europe MA EEIG	tillverkningssats:
Boulevard de la Plaine 17	Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
1050 Bruxelles	Rijksweg 12
Belgien	2870 Puurs
	Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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
farmacevtske 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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>

Övriga informationskällor

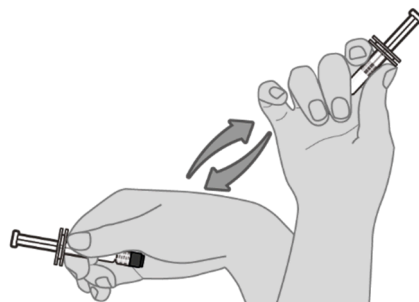
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

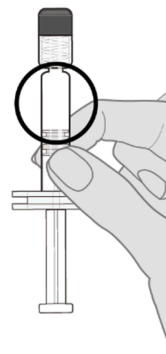
Under förvaring kan en vit fällning och klar supernatant observeras. Detta är inte ett tecken på att vaccinet har försämrats. Förfyllda sprutor ska förvaras liggande för att minimera tiden för resuspension.

Förberedelse inför administrering**Steg 1. Resuspension av vaccinet**

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

**Steg 2. Visuell inspektion**

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



Steg 3. Ta av skyddshättan från sprutan

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



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

Steg 4. Sätt fast en steril kanyl

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

Administrera hela dosen.

Apexxnar ska endast användas intramuskulärt.

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

Apexxnar kan ges till vuxna samtidigt som vaccin mot säsongsinfluensa (kvadrivalent inaktiverat vaccin (QIV); inaktiverat, adjuvanterat ytantigen). Hos personer med underliggande sjukdomar kopplade till hög risk att utveckla livshotande pneumokocksjukdom kan separat administrering av QIV och Apexxnar övervägas (t.ex. med 4 veckors mellanrum). Olika vaccinationsställen ska användas.

Apexxnar kan ges till vuxna samtidigt som mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.