

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Apexxnar suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (20-valentno, adsorbirano)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

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

<sup>1</sup>konjugiran na nosilno beljakovino CRM<sub>197</sub> (približno 51 µg na odmerek)

<sup>2</sup>adsorbiran na aluminijev fosfat (0,125 mg aluminija na odmerek)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje  
Cepivo je homogena, bela suspenzija.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivne bolezni in pljučnice, ki ju povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri posameznikih, starih 18 let ali več.

Za informacije o zaščiti pred posameznimi pnevmokoknimi serotipi glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Cepivo Apexxnar je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

#### *Posamezniki, stari 18 let ali več*

Cepivo Apexxnar dajemo posameznikom, starim 18 let ali več, v enkratnem odmerku.

Potrebe po ponovnem cepljenju z dodatnim odmerkom cepiva Apexxnar niso dokazali.

Podatkov o zaporednem cepljenju z drugimi pnevmokoknimi cepivi ali poživitvenim odmerkom za cepivo Apexxnar ni na voljo. Na podlagi kliničnih izkušenj s cepivom Prevenar 13 (konjugiranim pnevmokoknim cepivom, ki vsebuje 13 konjugatov polisaharidov, ki so prisotni tudi v cepivu Apexxnar) moramo v primerih, ko je smiselna uporaba 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva (Pneumovax 23 [PPSV23 – 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine]), najprej dati cepivo Apexxnar (glejte poglavje 5.1).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost cepiva Apexxnar pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### *Posebne populacije*

Podatkov o uporabi cepiva Apexxnar pri posebnih populacijah ni.

Na voljo so omejene izkušnje iz kliničnih študij s cepivom Prevenar 13 (konjugiranim pnevmokoknim cepivom, ki vsebuje 13 konjugatov polisaharidov, ki so prisotni tudi v cepivu Apexxnar) pri odraslih z velikim tveganjem za pnevmokokno okužbo, ki so bodisi imunsko oslabljeni ali so pri njih opravili presaditev kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Na podlagi teh podatkov so priporočili naslednje odmerjanje za cepivo Prevenar 13:

- Posameznikom z velikim tveganjem za pnevmokokno okužbo (npr. posameznikom s srpastocelično anemijo ali okužbo z virusom HIV), vključno s tistimi, ki so bili predhodno cepljeni z 1 ali več odmerki PPSV23, so priporočili cepljenje z vsaj 1 odmerkom cepiva Prevenar 13.
- Pri posameznikih, pri katerih so opravili presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), je priporočena shema cepljenja s cepivom Prevenar 13 zajemala 4 odmerke po 0,5 ml. Osnovna shema je zajemala 3 odmerke; prvi odmerek so dali od 3 do 6 mesecev po PKMC, med odmerki pa je moralo biti najmanj 1 mesec razmika. Poživitveni odmerek so priporočili 6 mesecev po tretjem odmerku (glejte poglavje 5.1).

Glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1.

### Način uporabe

Samo za intramuskularno uporabo.

En odmerek (0,5 ml) cepiva Apexxnar je treba dati intramuskularno, najbolje v deltoidno mišico, in pri tem paziti, da ga ne injiciramo v živce ali krvne žile ali v njihovo bližino.

Za navodila glede rokovanja s cepivom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali davični toksoid.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cepiva Apexxnar ne smemo injicirati intravaskularno.

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

#### Preobčutljivost

Tako kot pri vseh cepivih za injiciranje morata biti vedno na voljo takojšnje ustrezno zdravljenje in zdravniški nadzor za primer redke anafilaktične reakcije po dajanju cepiva.

#### Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri posameznikih, ki imajo hudo akutno vročinsko bolezen. Po drugi strani prisotnost blažje okužbe, kot je prehlad, ne sme biti razlog za odložitev cepljenja.

#### Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Cepivo je treba uporabljati previdno pri posameznikih s trombocitopenijo ali motnjo strjevanja krvi, saj se po intramuskularnem dajanju cepiva lahko pojavi krvavitev.

Pred intramuskularnim dajanjem kateregakoli cepiva je treba pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi skrbno oceniti tveganje za krvavitev in v primeru, da morebitna korist nedvomno odtehta tveganja, razmisliti o subkutanem dajanju.

#### Zaščita pred pnevmokokno boleznijo

Cepivo Apexxnar ščiti le pred serotipi *Streptococcus pneumoniae*, ki so vključeni v cepivo, in ne nudi zaščite pred drugimi mikroorganizmi, ki povzročajo invazivno bolezen ali pljučnico. Tako kot katerokoli drugo cepivo tudi cepivo Apexxnar pred pnevmokokno invazivno boleznijo ali pljučnico morda ne bo zaščitilo vseh posameznikov, ki ga bodo prejeli. Za najnovejše epidemiološke podatke v vaši državi se obrnite na ustrezno nacionalno organizacijo.

#### Imunsko oslabljeni posamezniki

Podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Apexxnar pri posameznikih iz skupin z oslabljenim imunskim sistemom niso na voljo. Potrebo po cepljenju je treba pretehtati pri vsakem posamezniku posebej.

Glede na izkušnje s pnevmokoknimi cepivi so pri nekaterih posameznikih s spremenjeno imunokompetenco lahko imunski odzivi na cepivo Apexxnar zmanjšani.

Pri posameznikih z zmanjšanim imunskim odzivom zaradi uporabe zdravil za zaviranje imunskega odziva, genske napake, okužbe z virusom HIV ali drugih vzrokov lahko pride do zmanjšane odziva protiteles na aktivno imunizacijo. Klinični pomen tega ni znan.

Podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Prevenar 13 (konjugiranega pnevmokoknega cepiva, ki vsebuje 13 konjugatov polisaharidov, ki so prisotni tudi v cepivu Apexxnar) so na voljo za omejeno število posameznikov z okužbo z virusom HIV ali PKMC (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri odraslih so bila v vseh preučevanih starostnih skupinah izpolnjena formalna merila neinferiornosti, čeprav so pri uporabi cepiva Apexxnar opazili številčno manjše vrednosti geometrične sredine titrov za večino serotipov v primerjavi s cepivom Prevenar 13 (glejte poglavje 5.1); klinični pomen te ugotovitve za imunsko oslABLJENE posameznike ni znan.

#### Pomožna snov

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Različna cepiva za injiciranje je treba vedno dati na različna mesta.

Cepiva Apexxnar ne smemo mešati z drugimi cepivi/zdravili v isti injekcijski brizgi.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva Apexxnar pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

O dajanju cepiva Apexxnar med nosečnostjo lahko razmislimo le, če morebitne koristi odtehtajo vsa morebitna tveganja za mater in plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se cepivo Apexxnar izloča v materino mleko.

#### Plodnost

Podatki o učinku cepiva Apexxnar na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost pri samicah (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Cepivo Apexxnar nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **4.8 Neželjeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

##### *Udeleženci, stari 18 let ali več*

Varnost cepiva Apexxnar so ocenjevali pri 4.552 udeležencih, starih 18 let ali več, v 6 kliničnih preskušanjih (dveh 1. faze, enem 2. faze in treh 3. faze) in 2.496 udeležencih v kontrolnih skupinah.

V preskušanjih 3. faze je cepivo Apexxnar prejelo 4.263 udeležencev. Med njimi je bilo 1.798 udeležencev, starih od 18 do vključno 49 let, 334 udeležencev, starih od 50 do vključno 59 let,

in 2.131 udeležencev, starih 60 let ali več (1.138 jih je bilo starih 65 let ali več). Od udeležencev, ki so v preskušanjih 3. faze prejeli cepivo Apexxnar, jih 3.639 pred tem še ni prejelo pnevmokoknih cepiv, 253 jih je predhodno prejelo cepivo Pneumovax 23 (pnevmokokno polisaharidno cepivo [23-valentno]; PPSV23) (od  $\geq 1$  do  $\leq 5$  let pred vključitvijo v preskušanje), 246 jih je predhodno prejelo samo cepivo Prevenar 13 ( $\geq 6$  mesecev pred vključitvijo v preskušanje), 125 pa jih je predhodno prejelo cepivo Prevenar 13 in nato še PPSV23 (odmerek cepiva PPSV23  $\geq 1$  leto pred vključitvijo v preskušanje).

Pri udeležencih preskušanja 3. faze B7471007 (ključna študija 1007) so ocenjevali neželene učinke v obdobju 1 meseca po cepljenju in resne neželene učinke do vključno 6. meseca po cepljenju. V to študijo so vključili 447 udeležencev, starih od 18 do 49 let, 445 udeležencev, starih od 50 do 59 let, 1.985 udeležencev, starih od 60 do 64 let, 624 udeležencev, starih od 65 do 69 let, 319 udeležencev, starih od 70 do 79 let, in 69 udeležencev, starih  $\geq 80$  let.

Pri udeležencih študije 1007 in preskušanja 3. faze B7471008 (študija konsistentnosti serij 1008), starih od 18 do 49 let, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki bolečina na mestu injiciranja (79,2 %), bolečine v mišicah (62,9 %), utrujenost (46,7 %), glavobol (36,7 %) in bolečina v sklepih (16,2 %). Pri udeležencih študije 1007, starih od 50 do 59 let, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki bolečina na mestu injiciranja (72,5 %), bolečine v mišicah (49,8 %), utrujenost (39,3 %), glavobol (32,3 %) in bolečina v sklepih (15,4 %). Pri udeležencih študije 1007, starih  $\geq 60$  let, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki bolečina na mestu injiciranja (55,4 %), bolečine v mišicah (39,1 %), utrujenost (30,2 %), glavobol (21,5 %) in bolečina v sklepih (12,6 %). Ti neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so izzveneli v nekaj dneh po cepljenju.

V študiji 3. faze B7471006 (študija 1006) so ocenjevali cepivo Apexxnar pri udeležencih, starih  $\geq 65$  let, z različnimi predhodnimi pnevmokoknimi statusi (predhodno cepljenje s PPSV23, predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13 ali predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13 in nato še PPSV23). V tej študiji so o najpogosteje poročanih neželenih učinkih pri udeležencih poročali s podobno pogostnostjo, kot je opisana pri udeležencih, starih  $\geq 60$  let v študiji 1007, z nekoliko večjo incidenco bolečine na mestu injiciranja (61,2 %) pri udeležencih, ki so predhodno prejeli cepivo Prevenar 13, in bolečine s sklepih (16,8 %) pri udeležencih, ki so predhodno prejeli cepivo Prevenar 13 in nato še PPSV23.

#### Preglednica neželenih učinkov

Preglednici neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj 3. faze in izkušenj v obdobju trženja sta predstavljeni spodaj.

#### *Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj*

Ker cepivo Apexxnar vsebuje istih 13 za serotip specifičnih konjugatov kapsularnih polisaharidov in iste pomožne snovi kot cepivo Prevenar 13, se neželeni učinki, ki so jih že ugotovili pri cepivu Prevenar 13, nanašajo tudi na cepivo Apexxnar. V preglednici 1 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali v preskušanjih cepiva Apexxnar 3. faze, na podlagi največje pogostnosti med neželenimi učinki, lokalnimi reakcijami ali sistemskimi učinki po cepljenju v katerikoli skupini s cepivom Apexxnar. V kliničnih preskušanjih je bil varnostni profil cepiva Apexxnar podoben varnostnemu profilu cepiva Prevenar 13. V primerjavi s cepivom Prevenar 13 niso opazili nobenih novih neželenih učinkov.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih po padajoči pogostnosti in resnosti. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj cepiva Apexxnar**

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom obraza, dispnejo, bronhospazmom	
Presnovne in prehranske motnje				zmanjšán apetit <sup>a</sup>
Bolezni živčevja	glavobol			
Bolezni prebavil			diareja <sup>a</sup> ; navzea; bruhanje <sup>a</sup>	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj <sup>a</sup> ; angioedem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v sklepih; bolečine v mišicah			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina/občutljivost na mestu cepljenja utrujenost	induracija/otekanje na mestu cepljenja <sup>a</sup> ; eritem na mestu cepljenja <sup>a</sup> ; pireksija	pruritus na mestu cepljenja; limfadenopatija; urtikarija na mestu cepljenja; mrzlica <sup>a</sup>	omejena sposobnost premikanja roke <sup>a</sup>

a. Učinek, o katerem so v kliničnih preskušanjih s cepivom Prevenar 13 poročali zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ). O zmanjšanjem apetitu in omejeni sposobnosti premikanja roke v preskušanjih cepiva Apexxnar 3. faze pri odraslih niso poročali, zato pogostnost ni znana.

#### *Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja*

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so spontano poročali med uporabo cepiva Prevenar 13 v obdobju trženja in ki bi se lahko pojavili tudi pri uporabi cepiva Apexxnar. Izkušnje z varnostjo cepiva Prevenar 13 v obdobju trženja so pomembne za cepivo Apexxnar, saj cepivo Apexxnar vsebuje vse sestavine (konjugate polisaharidov in pomožne snovi) cepiva Prevenar 13. O teh dogodkih so poročali prostovoljno iz populacije neznane velikosti. Zato ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali za vse učinke dokazati vzročne povezave z izpostavljenostjo cepivu.

**Preglednica 2. Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja cepiva Prevenar 13**

Organski sistem	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno s šokom
Bolezni kože in podkožja	multiformni eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	dermatitis na mestu cepljenja

O učinkih so spontano poročali iz izkušenj v obdobju trženja cepiva Prevenar 13, zato pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni bilo mogoče oceniti in velja za neznan.

#### Dodatne informacije glede posebnih populacij v študijah s cepivom Prevenar 13

Pri udeležencih, starih  $\geq 18$  let, z okužbo z virusom HIV je pogostnost neželenih učinkov iz preglednice 1 podobna, razen pireksije (od 5 % do 18 %) in bruhanja (od 8 % do 12 %), ki sta bila zelo pogosta, ter navzee (od  $< 1$  % do 3 %), ki je bila pogosta.

Pri udeležencih, starih  $\geq 18$  let, s PKMC je pogostnost neželenih učinkov iz preglednice 1 podobna, razen pireksije (od 4 % do 15 %), bruhanja (od 6 % do 21 %) in diareje (od 25 % do 36 %), ki so bili zelo pogosti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku cepiva na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje cepiva Apexxnar je malo verjetno, ker je na voljo v obliki napolnjene injekcijske brizge.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti pnevmokoknim infekcijam; oznaka ATC: J07AL02

#### Mehanizem delovanja

Cepivo Apexxnar vsebuje 20 pnevmokoknih kapsularnih polisaharidov, konjugiranih na nosilno beljakovino CRM<sub>197</sub>, ki spremeni imunski odziv na polisaharid iz odziva, neodvisnega od celic T, v odziv, odvisen od celic T. Od celic T odvisen odziv povzroči tako močnejši odziv protiteles kot nastanek spominskih celic B, kar omogoči anamnestični (poživitveni) odziv ob ponovni izpostavljenosti bakteriji.

Cepljenje s cepivom Apexxnar sproži nastajanje protiteles v serumu in imunološki spomin proti serotipom, ki jih vsebuje cepivo. Pri odraslih ravni protiteles v obtoku, ki so povezane z zaščito pred pnevmokokno boleznijo, niso jasno opredelili.

#### Klinična učinkovitost

Študij učinkovitosti s cepivom Apexxnar niso izvedli.

#### Podatki o imunogenosti

##### *Klinična preskušanja cepiva Apexxnar pri odraslih*

V Združenih državah Amerike in na Švedskem so izvedli 3 klinična preskušanja 3. faze, B7471006, B7471007 in B7471008 (študija 1006, študija 1007 in študija 1008), v katerih so ocenjevali imunogenost cepiva Apexxnar pri različnih starostnih skupinah odraslih, in sicer pri udeležencih, ki pred tem še niso prejeli pnevmokoknih cepiv ali pa so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13, PPSV23 ali obema.

V vsaki študiji so sodelovali udeleženci, ki so bili zdravi oziroma imunokompetentni, s stabilnimi osnovnimi boleznimi, za katere je znano, da povečajo tveganje za resno pnevmokokno pljučnico in IPB, vključno s kronično srčno-žilno boleznijo, kronično pljučno boleznijo, boleznijo ledvic, sladkorno boleznijo, kronično boleznijo jeter ter stanji in vedenji, ki predstavljajo zdravstveno tveganje (npr. kajenje). V ključni študiji (študija 1007) so te dejavnike tveganja ugotovili pri 34 % udeležencev, starih 60 let ali več, 32 % udeležencev, starih od 50 do 59 let, in 26 % udeležencev, starih od 18 do 49 let. Stabilno zdravstveno stanje so opredelili kot zdravstveno stanje, ki ni zahtevalo pomembne spremembe zdravljenja (npr. prehod na drugo kategorijo zdravljenja zaradi poslabšanja bolezni) v zadnjih 6 tednih ali kakršnekoli hospitalizacije zaradi poslabšanja bolezni v 12 tednih pred prejemom preiskovanega cepiva.

V vsaki študiji so imunske odzive, ki so jih izzvala cepivo Apexxnar in kontrolni pnevmokokni cepivi, merili s preskusom opsonofagocitne aktivnosti (OPA). S preskusom OPA merimo funkcionalna protitelesa proti *S. pneumoniae*.

#### *Primerjava imunskih odzivov po cepljenju s cepivom Apexxnar, Prevenar 13 in PPSV23*

V randomiziranem, z učinkovino nadzorovanem, dvojno slepem kliničnem preskušanju cepiva Apexxnar za oceno neinferiornosti (ključna študija 1007), ki so ga izvedli v Združenih državah Amerike in na Švedskem, so udeležence, stare 18 let ali več, ki pred tem še niso prejeli pnevmokoknih cepiv, vključili v 1 od 3 kohort na podlagi njihove starosti ob vključitvi (od 18 do 49 let, od 50 do 59 let in  $\geq 60$  let) in jih randomizirali na prejetje cepiva Apexxnar ali kontrolnega cepiva. Udeležence, stare 60 let ali več, so v razmerju 1 : 1 randomizirali na prejetje cepiva Apexxnar ( $n = 1.507$ ), ki mu je čez 1 mesec sledilo dajanje placeba v obliki fiziološke raztopine ali cepiva Prevenar 13 ( $n = 1.490$ ) in čez 1 mesec dajanje cepiva PPSV23. Udeležence, stare od 18 do 49 let in od 50 do 59 let, so naključno razvrstili (v razmerju 3 : 1); prejeli so odmerek cepiva Apexxnar (starost od 18 do 49 let:  $n = 335$ ; starost od 50 do 59 let:  $n = 334$ ) ali odmerek cepiva Prevenar 13 (starost od 18 do 49 let:  $n = 112$ ; starost od 50 do 59 let:  $n = 111$ ).

Pred prvim cepljenjem in 1 mesec po vsakem cepljenju so izmerili geometrično sredino za serotip specifičnih titrov (GMT – geometric mean titre) OPA. Neinferiornost imunskih odzivov na podlagi vrednosti GMT OPA 1 mesec po cepljenju s cepivom Apexxnar v primerjavi s kontrolnim cepivom za določen serotip so potrdili, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za razmerje GMT (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPSV23) za ta serotip večja od 0,5.

Pri udeležencih, starih 60 let ali več, so bili 1 mesec po cepljenju imunski odzivi na vseh 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, ki jih je izzvalo cepivo Apexxnar, neinferiorni odzivom, ki jih je na te serotipe izzvalo cepivo Prevenar 13. Na splošno so pri uporabi cepiva Apexxnar opazili številčno manjše vrednosti geometrične sredine titrov pri serotipih, prisotnih v obeh cepivih, v primerjavi s cepivom Prevenar 13 (preglednica 3), vendar klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Imunski odzivi, ki jih je cepivo Apexxnar izzvalo na 6/7 dodatnih serotipov, so bili 1 mesec po cepljenju neinferiorni odzivom, ki jih je na te serotipe izzvalo cepivo PPSV23. Odziv na 8. serotip ni izpolnjeval vnaprej določenega statističnega merila neinferiornosti (spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT je 0,49 namesto  $> 0,50$ ) (preglednica 3). Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Podporne analize za druge opazovane dogodke za 8. serotip v skupini s cepivom Apexxnar so pokazale ugodne izide. Ti vključujejo povečanje geometrične sredine za 22,1-krat (GMFR – *geometric mean fold rise*) od časa pred cepljenjem do 1 meseca po cepljenju; 77,8 % udeležencev je doseglo  $\geq 4$ -kratno povečanje titrov OPA od časa pred cepljenjem do 1 meseca po cepljenju in 92,9 % udeležencev je doseglo titre OPA  $\geq$  spodnje meje kvantifikacije (LLOQ – lower limit of quantification) 1 mesec po cepljenju.



**Preglednica 3. GMT OPA 1 mesec po cepljenju pri udeležencih, starih 60 let ali več, ki so prejeli cepivo Apexxnar, v primerjavi s cepivom Prevenar 13 za 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, in s cepivom PPSV23 za 7 dodatnih serotipov (študija 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

Serotip	Apexxnar (n = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (n = 1.390–1.419)	PPSV23 (n = 1.201–1.319)	Primerjava cepiv	
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	Razmerje GMT <sup>e</sup>	95 % IZ <sup>c</sup>
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>Dodatni serotipi</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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrična sredina titra; LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); n = število udeležencev; OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pnevmokokno polisaharidno cepivo (23-valentno).

- Študija 1007 so izvedli v Združenih državah Amerike in na Švedskem.
- Neinferiornost za serotip je bila dosežena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT (razmerje med cepivom Apexxnar in primerjalnim cepivom) večja od 0,5 (2-kratnik merila neinferiornosti).
- Za rezultate preskusa pod LLOQ so v analizi določili vrednost  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost.
- GMT in razmerja GMT ter povezani 2-stranski IZ so temeljili na analizi logaritemsko pretvorjenih titrov OPA z uporabo regresijskega modela z naslednjimi spremenljivkami: skupina s cepivom, spol, kadilski status, starost ob cepljenju v letih in izhodiščni logaritemsko pretvorjeni titri OPA.

#### *Imunogenost pri udeležencih, starih od 18 do vključno 59 let*

V študiji 1007 so udeležence, stare od 50 do vključno 59 let, in udeležence, stare od 18 do vključno 49 let, naključno razvrstili (v razmerju 3 : 1) na cepljenje z 1 odmerkom cepiva Apexxnar ali Prevenar 13. Pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju so izmerili za serotip specifične GMT OPA. Pri obeh cepivih so pri mlajših udeležencih opazili večje imunske odzive kot pri starejših udeležencih. V podporo indikaciji pri odraslih, starih od 18 do vključno 49 let in od 50 do vključno 59 let, so izvedli analizo neinferiornosti cepiva Apexxnar pri mlajši starostni skupini v primerjavi s cepivom Apexxnar pri udeležencih, starih od 60 do vključno 64 let, za posamezen serotip. Neinferiornost so potrdili, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT (cepivo Apexxnar pri udeležencih, starih od 18 do vključno 49 let/od 60 do vključno 64 let in od 50 do vključno 59 let/od 60 do vključno 64 let) za vsakega od 20 serotipov  $> 0,5$ . Cepivo Apexxnar je 1 mesec po cepljenju izzvalo imunske odzive na vseh 20 serotipov v cepivu pri obeh mlajših starostnih skupinah, ki so bili neinferiorni odzivom pri udeležencih, starih od 60 do vključno 64 let (preglednica 4).

Čeprav je niso načrtovali kot aktivno kontrolo za ocenjevanje imunogenosti v študiji, je opisna *post hoc* analiza pokazala, da so bile pri udeležencih, starih od 18 do vključno 59 let, 1 mesec po cepljenju s cepivom Apexxnar vrednosti geometrične sredine titrov OPA za vse serotipe, ki so prisotni v obeh cepivih, na splošno številčno manjše kot po cepljenju s cepivom Prevenar 13, vendar klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Kot je navedeno zgoraj, so v to študijo vključili posameznike z dejavniki tveganja. V vseh preučevanih starostnih skupinah so pri udeležencih z dejavniki tveganja na splošno opazili številčno manjši imunski odziv v primerjavi z udeleženci brez dejavnikov tveganja. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

**Preglednica 4. Primerjava GMT OPA 1 mesec po cepljenju s cepivom Apexxnar pri udeležencih, starih od 18 do vključno 49 let ali od 50 do vključno 59 let, in udeležencih, starih od 60 do vključno 64 let (študija 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	18–49 let (n = 251–317)	60–64 let (n = 765–941)	18–49 let v primerjavi s 60–64 let	50–59 let (n = 266–320)	60–64 let (n = 765–941)	50–59 let v primerjavi s 60–64 let
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	Razmerje GMT <sup>e</sup> (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	Razmerje GMT <sup>e</sup> (95 % IZ) <sup>e</sup>
<b>Serotip</b>						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	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)
<b>Dodatni serotipi</b>						
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)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrična sredina titra; LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); n = število udeležencev; OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pnevmokokno polisaharidno cepivo (23-valentno).

- Študijo 1007 so izvedli v Združenih državah Amerike in na Švedskem.
- Neinferiornost za serotip je bila dosežena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT (razmerje med mlajšo starostno skupino in skupino od 60. do vključno 64. leta starosti) večja od 0,5 (2-kratnik merila neinferiornosti).
- Za rezultate preskusa pod LLOQ so v analizi določili vrednost  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost.
- GMT, razmerja GMT in povezani 2-stranski IZ so temeljili na analizi logaritemsko pretvorjenih titrov OPA z uporabo regresijskega modela z naslednjimi spremenljivkami: starostna skupina, spol, kadilski status in izhodiščni logaritemsko pretvorjeni titri OPA. Primerjave med udeleženci, starimi od 18 do vključno 49 let, in udeleženci, starimi od 60 do vključno 64 let, ter med udeleženci, starimi od 50 do vključno 59 let, in udeleženci, starimi od 60 do vključno 64 let, so temeljile na ločenih regresijskih modelih.

### *Imunogenost cepiva Apexxnar pri odraslih, ki so bili predhodno že cepljeni s pnevmokoknim cepivom*

V randomiziranem, odprtem kliničnem preskušanju 3. faze (študija 1006) so opisali imunske odzive na cepivo Apexxnar pri udeležencih, starih 65 let ali več, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom PPSV23, s cepivom Prevenar 13 ali predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13 in nato še s cepivom PPSV23. Udeležence, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13 (samo s cepivom Prevenar 13 ali nato še s cepivom PPSV23), so vključili v raziskovalnih centrih v Združenih državah Amerike, udeležence, ki so bili predhodno cepljeni samo s cepivom PPSV23, pa so vključili tudi iz švedskih raziskovalnih centrov (35,5 % v tej skupini).

Cepivo Apexxnar je pri udeležencih, starih 65 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s pnevmokoknim cepivom, izzvalo imunske odzive na vseh 20 serotipov v cepivu (preglednica 5). Imunski odzivi so bili manjši pri udeležencih v obeh skupinah, ki sta bili predhodno cepljeni s cepivom PPSV23.

**Preglednica 5. GMT pnevmokokne OPA pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju s cepivom Apexxnar pri udeležencih, starih 65 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s pnevmokoknim cepivom (študija 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Predhodno cepljeni samo s cepivom PPSV23		Predhodno cepljeni samo s cepivom Prevenar 13		Predhodno cepljeni s cepivoma Prevenar 13 in PPSV23	
	pred cepljenjem (n = 208–247)	po cepljenju (n = 216–246)	pred cepljenjem (n = 210–243)	po cepljenju (n = 201–243)	pred cepljenjem (n = 106–121)	po cepljenju (n = 102–121)
	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>
<b>Serotip</b>						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	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)

**Preglednica 5. GMT pnevmokokne OPA pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju s cepivom Apexxnar pri udeležencih, starih 65 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s pnevmokoknim cepivom (študija 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Predhodno cepljeni samo s cepivom PPSV23		Predhodno cepljeni samo s cepivom Prevenar 13		Predhodno cepljeni s cepivoma Prevenar 13 in PPSV23	
	pred cepljenjem (n = 208–247)	po cepljenju (n = 216–246)	pred cepljenjem (n = 210–243)	po cepljenju (n = 201–243)	pred cepljenjem (n = 106–121)	po cepljenju (n = 102–121)
	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>	GMT (95 % IZ) <sup>e</sup>
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)
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)
<b>Dodatni serotipi</b>						
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)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrična sredina titra; LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); n = število udeležencev; OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pnevmokokno polisaharidno cepivo (23-valentno).

- Študijo 1006 so izvedli v Združenih državah Amerike in na Švedskem.
- Za rezultate preskusa pod LLOQ so v analizi določili vrednost  $0,5 \times$  LLOQ.
- Populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost.
- Odperto cepljenje s cepivom Apexxnar.
- 2-stranski IZ na podlagi Studentove t-porazdelitve.

### Imunski odzivi pri posebnih populacijah

Posamezniki s spodaj opisanimi stanji imajo povečano tveganje za pnevmokokno bolezen.

Študij s cepivom Apexxnar pri udeležencih z okužbo z virusom HIV in presajenim kostnim mozgom niso izvedli.

Na voljo so omejene izkušnje iz kliničnih študij s cepivom Prevenar 13 (konjugiranim pnevmokoknim cepivom, ki vsebuje 13 konjugatov polisaharidov, ki so prisotni tudi v cepivu Apexxnar) pri odraslih z okužbo z virusom HIV in odraslih, pri katerih so opravili presaditev kostnega mozga.

Pri udeležencih, ki so bili zdravi ali so imeli stabilne kronične bolezni, ki ne oslabijo imunskega sistema, je bil imunski odziv na cepivo Apexxnar v vseh analiziranih starostnih skupinah manjši v primerjavi s cepivom Prevenar 13, kljub doseganju vnaprej opredeljenih mejnih vrednosti za neinferiornost. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

#### *Okužba z virusom HIV*

##### Odrasli, ki predhodno še niso bili cepljeni s pnevmokoknim cepivom

V študijo 6115A1-3002 (B1851021) so vključili 152 udeležencev, starih 18 let ali več, ki so bili okuženi z virusom HIV ( $CD4 \geq 200$  celic/ $\mu$ l, virusno breme  $< 50.000$  kopij/ml in brez aktivne bolezni, povezane s sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti [AIDS]) in predhodno še niso bili cepljeni s pnevmokoknim cepivom, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13. V skladu s splošnimi priporočili so nato prejeli še enkratni odmerek cepiva PPSV23. Cepivi so prejeli v razmikih 1 meseca. Imunske odzive so ocenili pri 131–137 udeležencih, ki jih je bilo mogoče oceniti, približno 1 mesec po vsakem odmerku cepiva. Po prvem odmerku je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene na podlagi geometrične sredine koncentracij imunoglobulina G (IgG) (GMC – geometric mean concentrations) in GMT OPA, ki so bile statistično pomembno večje v primerjavi z ravnimi pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 so bili imunski odzivi podobni ali večji od tistih po prvem odmerku.

##### Odrasli, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom PPSV23

V študiji 6115A1-3017 (B1851028) so imunske odzive ocenili pri 329 udeležencih, starih 18 let ali več, ki so bili okuženi z virusom HIV (število celic T  $CD4+ \geq 200$  celic/ $\mu$ l in virusno breme  $< 50.000$  kopij/ml) in so bili predhodno cepljeni s cepivom PPSV23 najmanj 6 mesecev pred vključitvijo. Udeleženci so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13: ob vključitvi ter 6 mesecev in 12 mesecev po prvem odmerku cepiva Prevenar 13. Po prvem cepljenju je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene na podlagi GMC IgG in GMT OPA, ki so bile statistično pomembno večje v primerjavi z ravnimi pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 so bili imunski odzivi primerljivi ali večji od tistih po prvem odmerku. Pri udeležencih, ki so predhodno prejeli 2 ali več odmerkov cepiva PPSV23, so opazili podoben imunski odziv kot pri udeležencih, ki so predhodno prejeli en sam odmerek.

#### *Presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC)*

V študijo 6115A1-3003 (B1851022) so vključili 190 udeležencev, starih 18 let ali več, z alogensko PKMC, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13 z najmanj 1-mesečnim razmikom med odmerki. Prvi odmerek so prejeli od 3 do 6 mesecev po PKMC. Četrty (poživitveni) odmerek cepiva Prevenar 13 so prejeli 6 mesecev po tretjem odmerku. V skladu s splošnimi priporočili so 1 mesec po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 prejeli enkratni odmerek cepiva PPSV23. Imunske odzive, ki so jih merili na podlagi GMC IgG, so ocenili pri 130–159 udeležencih, ki jih je bilo mogoče oceniti, približno 1 mesec po cepljenju. Cepivo Prevenar 13 je povzročilo zvišanje ravnih protiteles po vsakem odmerku. Imunski odzivi po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 so bili pri vseh serotipih pomembno večji kot odzivi po tretjem odmerku.

Ta študija je pokazala, da so 4 odmerki cepiva Prevenar 13 povzročili koncentracije IgG v serumu, podobne tistim, ki jih je pri zdravih udeležencih iste starostne skupine povzročil en sam odmerek.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Apexxnar za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje bolezni, ki jo povzroča *Streptococcus pneumoniae* (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
jantarna kislina  
polisorbat 80  
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## **6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Napolnjene injekcijske brizge je treba v hladilniku shranjevati v vodoravnem položaju, da čim bolj skrajšamo čas ponovnega suspendiranja.

Ne zamrzujte. Če je bilo cepivo zamrznjeno, ga zavrzite.

Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Podatki o stabilnosti kažejo, da je cepivo stabilno 96 ur, če ga shranjujemo pri temperaturah od 8 °C do 25 °C, oziroma 72 ur, če ga shranjujemo pri temperaturah od 0 °C do 2 °C. Po izteku teh časovnih obdobj je treba cepivo Apexxnar uporabiti ali zavreči. Ti podatki so podani le kot smernice za zdravstvene delavce v primeru začasnih temperaturnih odklonov.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) s pokrovčkom konice brizge (sintetična guma iz mešanice izoprena in bromobutila) in batnim zamaškom (klorobutilna guma).

Velikosti pakiranja po 1, 10 in skupno pakiranje po 50 (5 × 10) napolnjenih injekcijskih brizg, z iglo ali brez nje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

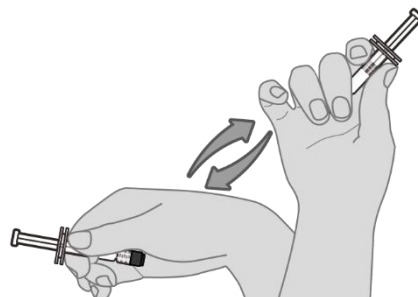
## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Med shranjevanjem lahko v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje suspenzijo, opazimo belo usedlino in bister supernatant. Napolnjene injekcijske brizge je treba shranjevati v vodoravnem položaju, da čim bolj skrajšamo čas ponovnega suspendiranja.

### Priprava za uporabo

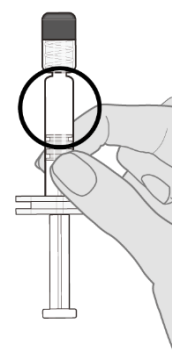
#### 1. korak Ponovno suspendiranje cepiva

Napolnjeno injekcijsko brizgo držite vodoravno med palcem in kazalcem ter jo močno stresajte, dokler vsebina injekcijske brizge ne postane homogena bela suspenzija. Če cepiva ni mogoče ponovno suspendirati, ga ne smete uporabiti.



#### 2. korak Vizualni pregled

Pred uporabo cepivo vizualno preglejte glede prisotnosti večjih delcev in obarvanosti. Če opazite večje delce ali obarvanost, cepiva ne smete uporabiti. Če cepivo ni homogena bela suspenzija, ponovite 1. in 2. korak.



#### 3. korak Odstranitev pokrovčka injekcijske brizge

Odstranite pokrovček injekcijske brizge z nastavka Luer Lock tako, da med držanjem nastavka Luer Lock počasi obrnete pokrovček v nasprotni smeri urnega kazalca.



Opomba: Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka injekcijske brizge ne potisnete izvlečenega bata v brizgo.

#### 4. korak Pritrditev sterilne igle

Iglo, ki je primerna za intramuskularno dajanje, pritrdite na napolnjeno injekcijsko brizgo tako, da držite nastavek Luer Lock in obrnete iglo v smeri urnega kazalca.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. februar 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.