

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apexxnar sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (20-valente, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

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

¹Coniugato alla proteina vettrice *cross reacting material* CRM 197 (variante non tossica della tossina difterica) (circa 51 µg per dose)

²Adsorbito su fosfato di alluminio (0,125 mg di alluminio per dose)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino è una sospensione bianca omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologie invasive e polmoniti causate dallo *Streptococcus pneumoniae* negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro specifici sierotipi di pneumococco.

Apexxnar deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti di età pari o superiore a 18 anni

Apexxnar deve essere somministrato in dose singola ad adulti di età pari o superiore a 18 anni.

La necessità di una seconda vaccinazione con una dose successiva di Apexxnar non è stata stabilita.

Non sono disponibili dati per Apexxnar sulla vaccinazione sequenziale con altri vaccini pneumococcici o dose di richiamo. Sulla base dell'esperienza clinica con Prevenar 13 (un vaccino pneumococcico coniugato costituito da 13 polisaccaridi coniugati che sono contenuti anche in Apexxnar), se l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico (Pneumovax 23 [PPSV23]) è considerato appropriato, Apexxnar deve essere somministrato per primo (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Apexxnar nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazioni speciali

Non ci sono dati su Apexxnar in popolazioni speciali.

Sono disponibili dati limitati provenienti da studi clinici con Prevenar 13 (un vaccino pneumococcico coniugato costituito da 13 polisaccaridi coniugati che sono contenuti anche in Apexxnar) in adulti a più alto rischio di infezione da pneumococco sia in individui immunocompromessi o dopo trapianto di midollo osseo (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

Sulla base di questi dati è stata raccomandata la seguente posologia per Prevenar 13:

- Agli individui a più alto rischio di infezione da pneumococco (ad es. individui con anemia falciforme o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con 1 o più dosi di Pneumovax 23 (PPSV23), è stato raccomandato di ricevere almeno 1 dose di Prevenar 13.
- Nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), il ciclo di immunizzazione raccomandato con Prevenar 13 consisteva di 4 dosi da 0,5 mL ciascuna. Il ciclo primario consisteva di 3 dosi, con la prima dose somministrata da 3 a 6 mesi dopo il trapianto e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una dose di richiamo è stata raccomandata 6 mesi dopo la terza dose (vedere paragrafo 5.1).

Fare riferimento anche al paragrafo 4.4 e 5.1.

Modo di somministrazione

Solo per uso intramuscolare.

Deve essere somministrata una dose (0,5 mL) di Apexxnar per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide, facendo attenzione ad evitare l'iniezione all'interno o in prossimità di nervi e vasi sanguigni.

Per le istruzioni sulla manipolazione del vaccino prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o al tossoide difterico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non iniettare Apexxnar per via endovenosa.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili una supervisione medica e trattamenti medici adeguati in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da una malattia febbrile severa acuta. Tuttavia, in presenza di un'infezione minore, come un raffreddore, la vaccinazione può non essere ritardata.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Il vaccino deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da trombocitopenia o da disturbi della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Il rischio di sanguinamento nei pazienti con disturbi della coagulazione deve essere valutato attentamente prima della somministrazione intramuscolare di qualsiasi vaccino e deve essere presa in considerazione la somministrazione sottocutanea se il potenziale beneficio supera chiaramente i rischi.

Protezione contro le patologie da pneumococco

Apexxnar proteggerà solo dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nel vaccino e non proteggerà da altri microrganismi che causano patologie invasive o polmoniti. Come con qualsiasi vaccino, Apexxnar potrebbe non proteggere tutti gli individui che ricevono il vaccino da patologie invasive o polmoniti da pneumococco. Per le informazioni epidemiologiche più recenti nel proprio Paese, si deve consultare l'organizzazione nazionale competente.

Soggetti immunocompromessi

I dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità di Apexxnar non sono disponibili per i soggetti immunocompromessi. La vaccinazione deve essere valutata su base individuale.

Sulla base dell'esperienza con i vaccini pneumococcici, alcuni soggetti con immunocompetenza alterata possono avere una ridotta risposta immunitaria ad Apexxnar.

I soggetti con ridotta risposta immunitaria, dovuta all'uso di una terapia immunosoppressiva, a un difetto genetico, all'infezione da HIV o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta all'immunizzazione attiva. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità di Prevenar 13 (un vaccino pneumococcico coniugato costituito da 13 polisaccaridi coniugati che sono contenuti anche in Apexxnar) relativi a un numero limitato di soggetti affetti da infezione da HIV o sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Negli adulti di tutti i gruppi di età studiati, i criteri formali di non-inferiorità sono stati raggiunti sebbene sono stati osservati per Apexxnar titoli numericamente più bassi nella media geometrica per la maggior parte dei sierotipi rispetto a Prevenar 13 (vedere paragrafo 5.1), tuttavia la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota per gli individui immunocompromessi.

Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Apexxnar può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale (QIV; antigene di superficie, inattivato, adiuvato). Nei soggetti con patologie preesistenti associate a un rischio elevato di sviluppare una patologia da pneumococco potenzialmente fatale, potrebbe essere presa in considerazione la possibilità di separare le somministrazioni di QIV e Apexxnar (ad es. di circa 4 settimane). In uno studio randomizzato in doppio cieco (B7471004) condotto su adulti di età pari o superiore a 65 anni, è stata riscontrata formalmente la non inferiorità della risposta immunitaria, sebbene siano stati osservati titoli numericamente inferiori per tutti i sierotipi di pneumococco inclusi in Apexxnar quando somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale (QIV, antigene di superficie, inattivato, adiuvato) rispetto alla singola somministrazione di Apexxnar. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Apexxnar può essere somministrato in concomitanza con il vaccino a mRNA anti COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Apexxnar con altri vaccini.

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in sedi di vaccinazione differenti.

Non miscelare Apexxnar con altri vaccini/medicinali nella stessa siringa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sull'uso di Apexxnar nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva.

La somministrazione di Apexxnar in gravidanza deve essere presa in considerazione solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Non è noto se Apexxnar sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di Apexxnar sulla fertilità nell'essere umano. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Apexxnar non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti di cui al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

La sicurezza di Apexxnar è stata valutata in 4.552 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni in sei sperimentazioni cliniche (due di fase 1, una di fase 2 e tre di fase 3) e 2.496 partecipanti nei gruppi di controllo.

Nelle sperimentazioni di fase 3, 4.263 partecipanti hanno ricevuto Apexxnar. Questo studio include 1.798 partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni, 334 partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni e 2.131 partecipanti di età pari o superiore a 60 anni (di cui 1.138 di età pari o superiore a 65 anni). Dei partecipanti che hanno ricevuto Apexxnar nello studio clinico di fase 3, 3.639 erano naïve ai vaccini pneumococcici, 253 avevano ricevuto precedentemente Pneumovax 23 (vaccino pneumococcico polisaccaridico [23-valente]; PPSV23) (da ≥ 1 a ≤ 5 anni prima dell'arruolamento), 246 avevano ricevuto precedentemente solo Prevenar 13 (≥ 6 mesi prima dell'arruolamento) e 125 avevano ricevuto precedentemente Prevenar 13 seguito da PPSV23 (la dose di PPSV23 ≥ 1 anno prima dell'arruolamento).

I partecipanti alla sperimentazione di fase 3 B7471007 (Studio pivotal 1007) sono stati valutati relativamente agli eventi avversi per 1 mese dopo la vaccinazione e agli eventi avversi gravi per 6 mesi dopo la vaccinazione. Questo studio ha incluso 447 partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni, 445 partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni, 1.985 partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni, 624 partecipanti di età compresa tra 65 e 69 anni, 319 partecipanti di età compresa tra 70 e 79 anni e 69 partecipanti di età pari o superiore a 80 anni.

Nei partecipanti di età compresa tra i 18 e i 49 anni negli studi 1007 e nello studio di fase 3 B7471008 (Studio di consistenza del lotto 1008), le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state dolore al sito di iniezione (79,2%), dolore muscolare (62,9%), affaticamento (46,7%), mal di testa (36,7%) e dolore articolare (16,2%). Nei partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni nello studio 1007, le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state dolore al sito di iniezione (72,5%), dolore muscolare (49,8%), affaticamento (39,3%), mal di testa (32,3%) e dolore articolare (15,4%). Nei partecipanti di età ≥ 60 anni nello studio 1007, le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state dolore al sito di iniezione (55,4%), dolore muscolare (39,1%), affaticamento (30,2%), mal di testa (21,5%) e dolore alle articolazioni (12,6%). Questi eventi sono risultati generalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolti entro pochi giorni dopo la vaccinazione.

Lo studio di fase 3 B7471006 (studio 1006) ha valutato Apexxnar in partecipanti di età pari o superiore 65 anni con precedente storia di vaccinazione pneumococcica variabile (Pneumovax 23 [PPSV23] precedente, Prevenar 13 precedente o Prevenar 13 precedente seguito da PPSV23). In questo studio, le reazioni avverse più comunemente riportate nei partecipanti erano simili per frequenza a quelle descritte per i partecipanti di età pari o superiore ai 60 anni nello studio 1007, con un dolore al sito di iniezione leggermente superiore (61,2%) nei partecipanti che avevano ricevuto precedentemente Prevenar 13, e dolore alle articolazioni (16,8%) nei partecipanti che avevano ricevuto precedentemente Prevenar 13 seguito da Pneumovax 23 [PPSV23].

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono presentate le tabelle delle reazioni avverse osservate durante le sperimentazioni cliniche di fase 3 e all'esperienza post-marketing.

Reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche

Poiché Apexxnar contiene gli stessi 13 coniugati polisaccaridici capsulari specifici per sierotipo e gli stessi eccipienti vaccinali di Prevenar 13, le reazioni avverse già identificate per Prevenar 13 sono state adottate anche per Apexxnar. La Tabella 1 presenta le reazioni avverse riportate nelle sperimentazioni di fase 3 su Apexxnar, in base alla frequenza più elevata tra reazioni avverse, reazioni locali o eventi sistemici dopo la vaccinazione in qualsiasi gruppo Apexxnar. Nelle sperimentazioni cliniche, il profilo di sicurezza di Apexxnar è risultato simile a quello di Prevenar 13. Non sono state identificate nuove reazioni avverse rispetto a Prevenar 13.

Le reazioni avverse sono elencate per classificazione per sistemi e organi, in ordine decrescente di frequenza e gravità. La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse da farmaco osservate nelle sperimentazioni cliniche con Apexxnar

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario			Reazione da ipersensibilità, incluso edema facciale, dispnea, broncospasmo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Appetito ridotto ^a
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie gastrointestinali			Diarrea ^a Nausea Vomito ^a	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea ^a Angioedema	

Tabella 1. Reazioni avverse da farmaco osservate nelle sperimentazioni cliniche con Apexxnar

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore articolare Dolore muscolare			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore/dolorabilità in sede di vaccinazione Stanchezza	Indurimento/tumefazione e in sede di vaccinazione ^a Eritema in sede di vaccinazione ^a Piressia	Prurito in sede di vaccinazione Linfoadenopatia Orticaria in sede di vaccinazione Brividi ^a	Limitazione e del movimento del braccio

a. Evento riportato nelle sperimentazioni cliniche su Prevenar 13 con frequenza molto comune ($\geq 1/10$). Apexxnar nella sperimentazione di fase 3 negli adulti non ha riportato una diminuzione dell'appetito e una limitazione del movimento del braccio; pertanto la frequenza non è nota.

Sicurezza con la somministrazione concomitante del vaccino negli adulti

Quando Apexxnar è stato somministrato ad adulti di età ≥ 65 anni insieme alla terza dose (richiamo) di un vaccino a mRNA anti COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi), il profilo di tollerabilità è risultato generalmente simile a quello del vaccino a mRNA anti COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) somministrato da solo. Sono state rilevate alcune differenze nel profilo di sicurezza rispetto alla sola somministrazione di Apexxnar. Nello studio di fase 3 B7471026 (Studio 1026), sono stati segnalati come “molto comuni” piressia (13,0%) e brividi (26,5%) con la somministrazione concomitante. Nel gruppo sottoposto a somministrazione concomitante c'è stata inoltre una segnalazione di capogiro (0,5%).

Reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing

La Tabella 2 include le reazioni avverse che sono state segnalate spontaneamente durante l'uso post-marketing di Prevenar 13 e che potrebbero essere osservate anche con Apexxnar. L'esperienza di sicurezza post-marketing con Prevenar 13 è rilevante per Apexxnar, poiché Apexxnar contiene tutti i componenti (conjugati polisaccaridici ed eccipienti) di Prevenar 13. Questi eventi sono stati segnalati volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte. Pertanto, non è possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire, per tutti gli eventi, una relazione causale con l'esposizione al vaccino.

Tabella 2. Reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing di Prevenar 13

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica/anafilattoide, incluso shock
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema multiforme
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dermatite in sede di vaccinazione

Eventi segnalati spontaneamente durante l'esperienza post-marketing di Prevenar 13; pertanto, le frequenze non possono essere stimate dai dati disponibili e sono considerate non note.

Ulteriori informazioni in popolazioni speciali negli studi su Prevenar 13

I partecipanti di età pari o superiore a 18 anni con infezione da HIV hanno frequenze simili delle reazioni avverse riportate nella Tabella 1, tranne per piressia (dal 5% al 18%) e vomito (dall'8% al 12%), che sono risultati molto comuni, e per la nausea (da < 1% al 3%), che è risultata comune.

I partecipanti di età pari o superiore a 18 anni sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) hanno frequenze simili delle reazioni avverse riportate nella Tabella 1, tranne per piressia (dal 4% al 15%), vomito (dal 6% al 21%) e diarrea (dal 25% al 36%), che sono risultati molto comuni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio con Apexxnar è improbabile in quanto viene fornito come siringa preriempita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini pneumococcici; codice ATC: J07AL02

Meccanismo d'azione

Apexxnar contiene 20 polisaccaridi capsulari pneumococcici tutti coniugati alla proteina vettore *cross reacting material* CRM₁₉₇ (variante non tossica della tossina difterica), che modifica la risposta immunitaria al polisaccaride dalla risposta a cellule T-indipendente alla risposta a cellule T-dipendente. La risposta a cellule T-dipendente determina sia una risposta anticorpale potenziata sia la generazione di cellule B della memoria, consentendo una risposta anamnestica (richiamo) alla riesposizione ai batteri.

La vaccinazione con Apexxnar induce la produzione di anticorpi sierici e la memoria immunologica contro i sierotipi contenuti nel vaccino.

Negli adulti, i livelli di anticorpi circolanti correlati alla protezione contro le patologie da pneumococco non sono stati definiti chiaramente.

Efficacia Clinica

Non sono stati condotti studi sull'efficacia con Apexxnar.

Dati di immunogenicità

Sperimentazioni cliniche su Apexxnar negli adulti

Tre sperimentazioni cliniche di fase 3, B7471006, B7471007 e B7471008 (Studio 1006, Studio 1007 e Studio 1008), sono state condotte negli Stati Uniti e in Svezia per valutare l'immunogenicità di Apexxnar in diverse fasce di età adulta e in partecipanti naïve al vaccino pneumococcico o precedentemente vaccinati con Prevenar 13, Pneumovax 23 [PPSV23] o entrambi.

Ciascuno studio ha incluso partecipanti che erano sani o immunocompetenti con malattie preesistenti stabili, tra cui malattie cardiovascolari croniche, malattie polmonari croniche, disturbi renali, diabete

mellito, malattie epatiche croniche e condizioni e comportamenti a rischio medico (ad es. tabagismo), che sono note per aumentare il rischio di polmonite pneumococcica grave e malattia invasiva da pneumococco (IPD). Nello studio pivotal (Studio 1007), questi fattori di rischio sono stati identificati nel 34%, 32% e 26% dei partecipanti di età pari o superiore a 60 anni, da 50 a 59 anni e da 18 a 49 anni, rispettivamente. Una condizione medica stabile è stata definita come una condizione medica che non richiedesse un cambiamento significativo della terapia nelle precedenti 6 settimane (ovvero, passaggio a una nuova categoria terapeutica a causa del peggioramento della malattia) o eventuali ricoveri per peggioramento della malattia nelle 12 settimane precedenti la ricezione del vaccino in studio.

In ogni studio, le risposte immunitarie indotte da Apexxnar e dai vaccini pneumococcici di controllo sono state misurate mediante un test dell'attività opsonofagocitica (OPA). I test OPA misurano gli anticorpi funzionali anti-*S. pneumoniae*.

Confronto delle risposte immunitarie di Apexxnar rispetto a Prevenar 13 e Pneumovax 23 [PPSV23]

In una sperimentazione clinica randomizzata, con controllo attivo, in doppio cieco, di non inferiorità (Studio pivotal 1007) su Apexxnar condotta negli Stati Uniti e in Svezia, sono stati arruolati partecipanti naïve al vaccino pneumococcico di età pari o superiore a 18 anni in 1 delle 3 coorti in base alla loro età al momento dell'arruolamento (da 18 a 49 anni, da 50 a 59 anni e pari o superiore a 60 anni) e randomizzati a ricevere Apexxnar o il controllo. I partecipanti di età pari o superiore a 60 anni sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere Apexxnar (n = 1.507) seguito 1 mese dopo la somministrazione di soluzione salina placebo o Prevenar 13 (n = 1.490) e con la somministrazione di PPSV23 un mese dopo. I partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni e tra 50 e 59 anni sono stati assegnati in modo casuale (rapporto 3:1); questi hanno ricevuto una dose di Apexxnar (da 18 e 49 anni: n = 335; da 50 a 59 anni: n = 334) o Prevenar 13 (da 18 a 49 anni: n = 112; da 50 a 59 anni: n = 111).

I titoli medi geometrici (GMT) di OPA specifici per sierotipo sono stati misurati prima della prima vaccinazione e 1 mese dopo ogni vaccinazione. La non inferiorità delle risposte immunitarie (GMT OPA a 1 mese dopo la vaccinazione) con Apexxnar rispetto a un vaccino di controllo per un sierotipo si considerava soddisfatta nei casi in cui il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a 2 code per il rapporto GMT (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/ Pneumovax 23 [PPSV23]) per quel sierotipo era superiore a 0,5.

Nei partecipanti di età pari o superiore a 60 anni, un mese dopo la vaccinazione le risposte immunitarie a tutti e 13 i sierotipi comuni indotte da Apexxnar erano non inferiori a quelle indotte da Prevenar 13 per gli stessi sierotipi. In generale, sono stati osservati titoli numericamente più bassi nella media geometrica con Apexxnar nei sierotipi comuni rispetto a Prevenar 13 (Tabella 3), tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta.

Le risposte immunitarie a 6 dei 7 sierotipi addizionali indotte da Apexxnar erano non inferiori alle risposte immunitarie a questi stessi sierotipi indotte da Pneumovax 23 [PPSV23] 1 mese dopo la vaccinazione.

La risposta al sierotipo 8 non ha soddisfatto il criterio di non inferiorità statistica prestabilito (il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT è di 0,49 invece di > 0,50) (Tabella 3). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Le analisi di supporto per altri endpoint del sierotipo 8 nel gruppo Apexxnar hanno mostrato esiti favorevoli. Questi includono l'aumento della media geometrica (GMFR) di 22,1 volte da prima della vaccinazione a 1 mese dopo la vaccinazione, il 77,8% dei partecipanti ha ottenuto un aumento ≥ 4 volte dei titoli OPA da prima della vaccinazione a 1 mese dopo la vaccinazione e il 92,9% dei partecipanti ha raggiunto titoli OPA \geq limite inferiore di quantificazione 1 mese dopo la vaccinazione.

Tabella 3. GMT OPA 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti di età pari o superiore a 60 anni che hanno ricevuto Apexxnar rispetto a Prevenar 13 per i 13 sierotipi comuni e PPSV23 per i 7 sierotipi aggiuntivi (Studio 1007)^{a, b, c, d}

	Apexxnar (N = 1.157-1.430)	Prevenar 13 (N = 1.390-1.419)	Pneumovax 23 [PPSV23] (N = 1.201-1.319)	Vaccini a confronto	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	Rapporto GMT ^e	IC al 95% ^e
Sierotipo					
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
Sierotipi aggiuntivi					
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

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = titolo medio geometrico; N = numero di partecipanti; OPA = attività opsonofagocitica; PPSV23 = vaccino pneumococcico polisaccaridico (23-valente).

- Lo Studio 1007 è stato condotto negli Stati Uniti e in Svezia.
- La non inferiorità per un sierotipo si considerava soddisfatta nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT (rapporto di Apexxnar/principio di confronto) era superiore a 0,5 (criterio di non inferiorità pari a 2 volte).
- I risultati del dosaggio al di sotto del limite inferiore di quantificazione; sono stati impostati su $0,5 \times$ limite inferiore di quantificazione; nell'analisi.
- Popolazione di immunogenicità valutabile.
- I GMT e i rapporti GMT nonché gli IC a 2 code associati erano basati sull'analisi dei titoli OPA trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione con gruppo vaccino, sesso, tabagismo, età al momento della vaccinazione in anni e titoli OPA trasformati logaritmicamente al basale.

Immunogenicità in partecipanti di età compresa tra 18 e 59 anni

Nello Studio 1007, i partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni e i partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni sono stati assegnati in modo casuale (rapporto 3:1) a ricevere 1 vaccinazione con Apexxnar o Prevenar 13. I GMT OPA specifici per sierotipo sono stati misurati prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione. Con entrambi i vaccini, le risposte immunitarie più elevate sono state osservate nei partecipanti più giovani rispetto agli adulti più anziani. È stata eseguita un'analisi di non inferiorità su Apexxnar nella fascia di età più giovane rispetto ad Apexxnar nei partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni per sierotipo al fine di supportare l'indicazione negli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni e tra 50 e 59 anni. La non inferiorità doveva considerarsi soddisfatta nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT (Apexxnar nei partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni/tra 60 e 64 anni e nei partecipanti di età compresa tra

50 e 59 anni/tra 60 e 64 anni) per ognuno dei 20 sierotipi era superiore a 0,5. Apexxnar ha indotto risposte immunitarie a tutti e 20 i sierotipi vaccinali nelle due fasce di età più giovani non inferiori alle risposte nei partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni 1 mese dopo la vaccinazione (Tabella 4).

Anche se non previsto come controllo attivo per le valutazioni di immunogenicità nello studio, è stata effettuata un'analisi descrittiva post hoc che ha mostrato titoli medi geometrici OPA generalmente numericamente più bassi 1 mese dopo Apexxnar, per i sierotipi comuni rispetto a Prevenar 13 nei partecipanti da 18 a 59 anni di età, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Come notato sopra, gli individui con fattori di rischio sono stati inclusi in questo studio. In generale, in tutti i gruppi di età studiati, è stata osservata una risposta immunitaria numericamente più bassa nei partecipanti con fattori di rischio rispetto ai partecipanti senza fattori di rischio. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Tabella 4. Confronti tra GMT OPA 1 mese dopo Apexxnar nei partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni o tra 50 e 59 anni rispetto ai partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni (Studio 1007)^{a, b, c, d}

	18-49 anni (N = 251-317)	60-64 anni (N = 765-941)	18-49 anni Rispetto a 60-64 anni	50-59 anni (N = 266-320)	60-64 anni (N = 765-941)	50-59 anni Rispetto a 60-64 anni
	GMT^e	GMT^e	Rapporto GMT^e (IC al 95%)^e	GMT^e	GMT^e	Rapporto GMT^e (IC al 95%)^e
Sierotipo						
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)
Sierotipi addizionali						
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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = titolo medio geometrico; N = numero di partecipanti; OPA = attività opsonofagocitica; PPSV23 = vaccino pneumococcico polisaccaridico (23-valente).

- Lo Studio 1007 è stato condotto negli Stati Uniti e in Svezia.
- La non inferiorità per un sierotipo si considerava soddisfatta nei casi in cui il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMT (rapporto tra fascia di età più giovane/fascia di età compresa tra 60 e 64 anni) era superiore a 0,5 (criterio di non inferiorità pari a 2 volte).
- I risultati del dosaggio al di sotto del limite inferiore di quantificazione; sono stati impostati su $0,5 \times$ limite inferiore di quantificazione; nell'analisi.
- Popolazione di immunogenicità valutabile.
- I GMT, i rapporti GMT e gli IC a 2 code associati erano basati sull'analisi dei titoli OPA trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione con fascia di età, sesso, tabagismo e titoli OPA trasformati logaritmicamente al basale. I confronti tra i partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni e i partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni e tra partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni e partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni erano basati su modelli di regressione separati.

Immunogenicità di Apexxnar negli adulti precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico

Una sperimentazione clinica di fase 3, randomizzata, in aperto (Studio 1006) ha descritto risposte immunitarie ad Apexxnar in partecipanti di età pari o superiore a 65 anni precedentemente vaccinati con Pneumovax 23 [PPSV23], con Prevenar 13, o con Prevenar 13 seguito da Pneumovax 23 [PPSV23]. I partecipanti a questo studio precedentemente vaccinati con Prevenar 13 (solo Prevenar 13 o seguito da PPSV23) sono stati arruolati presso centri statunitensi, mentre i partecipanti precedentemente vaccinati solo con Pneumovax 23 [PPSV23] sono stati arruolati anche presso centri svedesi (35,5% in quella categoria).

Apexxnar ha indotto risposte immunitarie a tutti e 20 i sierotipi vaccinali nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni con precedente vaccinazione antipneumococcica (Tabella 5). Le risposte immunitarie sono risultate inferiori nei partecipanti di entrambi i gruppi che avevano ricevuto precedenti vaccinazioni Pneumovax 23 [PPSV23].

Tabella 5. GMT OPA pneumococcici prima di Apexxnar e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni con precedente vaccinazione pneumococcica (Studio 1006)^{a, b, c, d}

	In precedenza solo Pneumovax 23 [PPSV23]		In precedenza solo Prevenar 13		In precedenza Prevenar 13 e Pneumovax 23 [PPSV23]	
	Prima della vaccinazione (N = 208-247)	Dopo la vaccinazione (N = 216-246)	Prima della vaccinazione (N = 210-243)	Dopo la vaccinazione (N = 201-243)	Prima della vaccinazione (N = 106-121)	Dopo la vaccinazione (N = 102-121)
	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e
Sierotipo						
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)

Tabella 5. GMT OPA pneumococcici prima di Apexxnar e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni con precedente vaccinazione pneumococcica (Studio 1006)^{a, b, c, d}

	In precedenza solo Pneumovax 23 [PPSV23]		In precedenza solo Prevenar 13		In precedenza Prevenar 13 e Pneumovax 23 [PPSV23]	
	Prima della vaccinazione (N = 208-247)	Dopo la vaccinazione (N = 216-246)	Prima della vaccinazione (N = 210-243)	Dopo la vaccinazione (N = 201-243)	Prima della vaccinazione (N = 106-121)	Dopo la vaccinazione (N = 102-121)
	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e	GMT (IC al 95%) ^e
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)
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)
Sierotipi addizionali						
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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = titolo medio geometrico; N = numero di partecipanti; OPA = attività opsonofagocitica; PPSV23 = vaccino pneumococcico polisaccaridico (23-valente).

- Lo Studio 1006 è stato condotto negli Stati Uniti e in Svezia.
- I risultati del dosaggio al di sotto del limite inferiore di quantificazione sono stati impostati su $0,5 \times$ limite inferiore di quantificazione nell'analisi.
- Popolazione di immunogenicità valutabile.
- Somministrazione di Apexxnar in aperto.
- IC a 2 code basati sulla distribuzione t di Student.

Risposte immunitarie in popolazioni speciali

I soggetti con le condizioni descritte di seguito presentano un aumentato rischio di patologie da pneumococco.

Non sono stati condotti studi su Apexxnar in partecipanti sottoposti a trapianto di midollo osseo o affetti da HIV.

Sono disponibili esperienze limitate da studi clinici con Prevenar 13 (un vaccino pneumococcico coniugato composto da 13 polisaccaridi coniugati che sono anche presenti in Apexxnar) in adulti con infezione da HIV e adulti dopo un trapianto di midollo osseo.

I partecipanti che erano sani, o con condizioni mediche croniche stabili senza immunocompromissione, in tutti i gruppi di età analizzati hanno avuto una risposta immunitaria più bassa con Apexxnar rispetto a Prevenar 13, nonostante abbia soddisfatto i margini di non inferiorità predefiniti. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Infezione da HIV

Adulti non precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico

Nello Studio 6115A1-3002 (B1851021), 152 partecipanti con infezione da HIV di età pari o superiore a 18 anni ($CD4 \geq 200$ cellule/ μ L, carica virale < 50.000 copie/mL e assenza di malattia correlata alla sindrome da immunodeficienza acquisita [AIDS] attiva) non precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico sono stati arruolati per ricevere 3 dosi di Prevenar 13. Come da raccomandazioni generali, è stata successivamente somministrata una singola dose di Pneumovax 23 [PPSV23]. I vaccini sono stati somministrati a intervalli di 1 mese. Le risposte immunitarie sono state valutate in 131-137 partecipanti valutabili circa 1 mese dopo ogni dose del vaccino. Dopo la prima dose, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante le concentrazioni medie geometriche (GMC) dell'immunoglobulina G (IgG) e i GMT OPA, più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di Prevenar 13, le risposte immunitarie sono risultate simili o superiori a quelle successive alla prima dose.

Adulti precedentemente vaccinati con Pneumovax 23 [PPSV23]

Nello Studio 6115A1-3017 (B1851028), le risposte immunitarie sono state valutate in 329 partecipanti con infezione da HIV di età pari o superiore a 18 anni (conta dei linfociti T $CD4+ \geq 200$ cellule/ μ L e carica virale < 50.000 copie/mL) precedentemente vaccinati con Pneumovax 23 [PPSV23] somministrato almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. I partecipanti hanno ricevuto 3 dosi di Prevenar 13: al momento dell'arruolamento, 6 e 12 mesi dopo la prima dose di Prevenar 13. Dopo la prima vaccinazione, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di Prevenar 13, le risposte immunitarie sono risultate paragonabili o superiori a quelle successive alla prima dose. I partecipanti che hanno precedentemente ricevuto 2 o più dosi di Pneumovax 23 [PPSV23] hanno mostrato una risposta immunitaria simile rispetto ai partecipanti che hanno precedentemente ricevuto una singola dose.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)

Nello Studio 6115A1-3003 (B1851022), 190 partecipanti adulti di età pari o superiore a 18 anni sottoposti a trapianto HSCT allogenico sono stati arruolati per ricevere 3 dosi di Prevenar 13 con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose è stata somministrata da 3 a 6 mesi dopo il trapianto. Una quarta dose (di richiamo) di Prevenar 13 è stata somministrata 6 mesi dopo la terza dose. Come da raccomandazioni generali, una singola dose di Pneumovax 23 [PPSV23] è stata somministrata 1 mese dopo la quarta dose di Prevenar 13. Le risposte immunitarie misurate mediante GMC di IgG sono state valutate in 130-159 partecipanti valutabili circa 1 mese dopo la vaccinazione. Prevenar 13 ha provocato un aumento dei livelli anticorpali dopo ogni dose. Le risposte immunitarie dopo la quarta dose di Prevenar 13 sono risultate significativamente aumentate per tutti i sierotipi rispetto a quelle dopo la terza dose.

Questo studio ha dimostrato che 4 dosi di Prevenar 13 hanno suscitato concentrazioni sieriche di IgG simili a quelle indotte da una singola dose in partecipanti sani della stessa fascia di età.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Apexxnar in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della malattia causata dallo *Streptococcus pneumoniae* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido succinico
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Le siringhe preriempite devono essere conservate in frigorifero orizzontalmente per ridurre al minimo il tempo di risospensione.

Non congelare. Scartare se il vaccino è stato congelato.

Da un punto di vista microbiologico, una volta tolto dal frigorifero il vaccino deve essere utilizzato immediatamente.

I dati di stabilità indicano che il vaccino è stabile per 96 ore se conservato a temperature comprese tra 8 °C e 25 °C o 72 ore se conservato a temperature comprese tra 0 °C e 2 °C. Alla fine di questi intervalli di tempo Apexxnar deve essere usato o scartato. Questi dati sono intesi come linee guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione iniettabile in siringa preriempita (vetro di tipo I) con copripunta (gomma sintetica, miscela di isoprene/bromobutile) e tappo a stantuffo (gomma clorobutilica).

Confezioni da 1, 10 e 50 siringhe preriempite, con o senza ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione, è possibile osservare un deposito bianco e un surnatante limpido nella siringa preriempita contenente la sospensione. Le siringhe preriempite devono essere conservate orizzontalmente per ridurre al minimo il tempo di risospensione.

Preparazione per la somministrazione

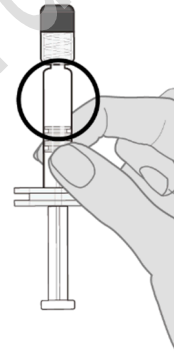
Passaggio 1. Risospensione del vaccino

Tenere la siringa preriempita orizzontalmente tra il pollice e l'indice e agitare energicamente finché il contenuto della siringa non risulti una sospensione bianca omogenea. Non utilizzare il vaccino se non può essere risospeso.



Passaggio 2. Ispezione visiva

Ispezionare visivamente il vaccino per escludere la presenza di particolato di grandi dimensioni e segni di scolorimento prima della somministrazione. Non utilizzare se si riscontra uno di questi fattori. Se il vaccino non appare come una sospensione bianca omogenea, ripetere i passaggi 1 e 2.



Passaggio 3. Rimozione del cappuccio della siringa

Rimuovere il copripunta della siringa dall'adattatore Luer Lock ruotando lentamente il copripunta in senso antiorario mentre si tiene l'adattatore Luer Lock.



Nota: prestare attenzione affinché lo stantuffo esteso non sia premuto durante la rimozione del copripunta della siringa.

Per siringhe senza ago:

Passaggio 4. Fissaggio di un ago sterile

Fissare un ago appropriato per la somministrazione intramuscolare alla siringa preriempita tenendo l'adattatore Luer Lock e ruotando l'ago in senso orario.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORI DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti misure:

Descrizione	Tempistica
1. Al fine di indagare ulteriormente sull'efficacia a lungo termine di Apexxnar per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della polmonite causata da <i>Streptococcus pneumoniae</i> , il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio statunitense B7471015 di fase 4 caso-controllo che utilizza un disegno con soggetti sieronegativi per valutare l'efficacia di Apexxnar contro la polmonite acquisita in comunità confermata radiologicamente negli adulti ≥ 65 anni di età indotta dai sierotipi del vaccino	CSR entro 31/12/2027
2. Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di Apexxnar per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della polmonite causata da <i>Streptococcus pneumoniae</i> , il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale di fase 4, basato sull'evidenza clinica raccolta durante la commercializzazione in Europa secondo un protocollo concordato, per valutare l'efficacia di Apexxnar contro la polmonite acquisita in comunità indotta dai sierotipi del vaccino.	CSR entro 31/12/2030
3. Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di Apexxnar per l'immunizzazione attiva per la prevenzione delle malattie invasive causate da <i>Streptococcus pneumoniae</i> , il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale di fase 4, basato sull'evidenza clinica raccolta durante la commercializzazione in Europa secondo un protocollo concordato per valutare l'efficacia di Apexxnar contro la malattia pneumococcica invasiva indotta dai sierotipi del vaccino	CSR entro 31/12/2030

CSR: Clinical Study Report