

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apexxnar suspensija injekcijām pilnšļircē
Pneimokoku polisaharīdu konjugēta vakcīna (20-valenta, adsorbēta)
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena deva (0,5 ml) satur:

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

¹Konjugēts ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu (aptuveni 51 µg vienā devā)

²Adsorbēts uz alumīnija fosfāta (0,125 mg alumīnija vienā devā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.
Vakcīna ir homogēna balta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aktīva imunizācija *Streptococcus pneumoniae* izraisītas invazīvas slimības un pneimonijas profilaksei personām vecumā no 18 gadiem.

Informāciju par aizsardzību pret noteiktiem pneimokoku serotipiem skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Apexxnar jālieto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Personas vecumā no 18 gadiem

Personām no 18 gadu vecuma Apexxnar jāievada kā vienreizēja deva.

Revakcinācijas nepieciešamība ar nākamo Apexxnar devu nav pierādīta.

Dati par tālāku vakcināciju ar citām pneimokoku vakcīnām vai revakcināciju par Apexxnar nav pieejami. Pamatojoties uz klīnisko pieredzi ar Prevenar 13 (konjugēto pneimokoku vakcīnu, kas sastāv no 13 polisaharīdu konjugātiem, kas ir arī Apexxnar sastāvā), ja tiek uzskatīta par lietderīgu 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas (Pneumovax 23 [PPSV23]) lietošana, Apexxnar jāievada vispirms (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Apexxnar drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Īpašas pacientu grupas

Dati par Apexxnar lietošanu īpašām pacientu grupām nav pieejami.

Ir pieejama ierobežota pieredze no klīniskajiem pētījumiem ar Prevenar 13 (konjugētā pneimokoku vakcīna, kas satur 13 polisaharīdu konjugātus, kas ir arī Apexxnar sastāvā) pieaugušajiem ar paaugstinātu pneimokoku infekcijas risku – personām ar novājinātu imūno sistēmu vai pēc kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pamatojoties uz šiem datiem, tika ieteiktas šādas Prevenar 13 devas:

- Personām ar paaugstinātu pneimokoku infekcijas risku (piemēram, personām ar sirpjveida šūnu anēmiju vai HIV infekciju), tajā skaitā cilvēkiem, kuri iepriekš vakcināti ar vienu vai vairākām PPSV23 devām, tika ieteikts saņemt vismaz vienu Prevenar 13 devu;
- Personām pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*hematopoietic stem cell transplant, HSCT*) ieteicamajā imunizācijas kursā ar Prevenar 13 bija paredzētas četras devas pa 0,5 ml. Primārā imunizācija ietvēra trīs devas, turklāt pirmā deva bija jāievada 3 līdz 6 mēnešus pēc HSCT un starp devām bija jāievēro vismaz 1 mēneša intervāls. Revakcinācijas devu ieteica ievadīt 6 mēnešus pēc trešās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Lietošanas veids

Tikai intramuskulārai lietošanai.

Viena Apexxnar deva (0,5 ml) jāievada intramuskulāri, vēlams deltveida muskulī, ievērojot piesardzību, lai izvairītos no injekcijas nervā vai asinsvadā.

Norādījumus par rīkošanos ar vakcīnu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai pret difterijas toksoidu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Apexxnar nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Tāpat kā jebkuru citu injicējamu vakcīnu ievadīšanas gadījumā, vienmēr jābūt tūlītēji pieejamai atbilstošai medicīniskajai palīdzībai un novērošanai reti iespējamās anafilaktiskas reakcijas gadījumā pēc vakcīnas ievadīšanas.

Vienlaicīga slimība

Vakcinācija jāatliek, ja personai ir akūta, smaga slimība ar drudzi. Tomēr viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav iemesls vakcinācijas atlikšanai.

Trombocitopēnija un asinsreces traucējumi

Jāievēro piesardzība, ievadot vakcīnu personām ar trombocitopēniju vai asinsreces traucējumiem, jo pēc vakcīnas intramuskulāras ievadīšanas var rasties asiņošana.

Pacientiem ar asinsreces traucējumiem rūpīgi jāizvērtē asiņošanas risks pirms jebkuras vakcīnas intramuskulāras ievadīšanas, un ir jāapsver subkutāna ievadīšana, ja iespējamais ieguvums pārliecinoši atsvēr risku.

Aizsardzība pret pneimokoku infekciju

Apexxnar aizsargās tikai pret tiem *Streptococcus pneumoniae* serotipiem, kas iekļauti vakcīnā, un neaizsargās pret citiem mikroorganismiem, kas izraisa invazīvas slimības vai pneimoniju. Tāpat kā jebkura vakcīna, arī Apexxnar var neaizsargāt visus indivīdus, kuri saņēmuši vakcināciju, pret pneimokoku izraisītu invazīvu slimību vai pneimoniju. Lai iegūtu jaunāko epidemioloģisko informāciju, kas attiecas uz Jūsu valsti, vērsieties atbilstošajā valsts iestādē.

Personas ar novājinātu imūno sistēmu

Dati par Apexxnar drošumu un imunogenitāti pacientiem ar novājinātu imūno sistēmu nav pieejami. Vakcinācija jāizvērtē individuāli.

Pamatojoties uz pneimokoku vakcīnu lietošanas pieredzi, dažām personām ar imūnās sistēmas darbības traucējumiem ir iespējama vājāka imūnā atbildes reakcija uz Apexxnar.

Cilvēkiem ar imūnās sistēmas darbības traucējumiem imūnsupresīvās terapijas, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai citu iemeslu dēļ var būt samazināta antivielu veidošanās pēc aktīvas imunizācijas. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Ir pieejami dati par Prevenar 13 (konjugētas pneimokoku vakcīnas, kas sastāv no 13 polisaharīdu konjugātiem, kas ir arī Apexxnar sastāvā) drošumu un imunogenitāti ierobežotam skaitam pacientu ar HIV infekciju vai pēc HSCT (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušajiem visās pētītajās vecuma grupās tika sasniegti formālie līdzvērtīguma kritēriji, lai gan ar Apexxnar tika novēroti skaitliski zemāki ģeometriski vidējie titri lielākajai daļai serotipu, salīdzinot ar Prevenar 13 (skatīt 5.1. apakšpunktu), tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme personām ar novājinātu imūno sistēmu nav zināma.

Palīgviela

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Dažādas injicējamās vakcīnas vienmēr jāievada dažādās vakcinācijas vietās.

Nejaukt Apexxnar ar citām vakcīnām/zālēm vienā šļircē.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Apexxnar lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, kas saistīta ar reproduktīvo toksicitāti.

Apexxnar lietošana grūtniecības laikā jāapsver tikai tādā gadījumā, ja iespējamais ieguvums atsver jebkādu iespējamo risku mātei un auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Apexxnar izdalās cilvēka pienā.

Fertilitāte

Dati cilvēkiem par Apexxnar ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, kas saistīta ar sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Apexxnar neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības, kas minētas 4.8. apakšpunktā, var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pētījumu dalībnieki vecumā no 18 gadiem

Apexxnar drošumu vērtēja 4552 pētījuma dalībniekiem no 18 gadu vecuma sešos klīniskajos pētījumos (divos 1. fāzes, vienā 2. fāzes un trijos 3. fāzes pētījumos) un 2496 kontroles grupu dalībniekiem.

3. fāzes pētījumos 4263 dalībnieki saņēma Apexxnar. To skaitā bija 1798 dalībnieki vecumā no 18 līdz 49 gadiem, 334 dalībnieki vecumā no 50 līdz 59 gadiem un 2131 dalībnieks vecumā no 60 gadiem (1138 pētījumu dalībnieki bija 65 gadus veci vai vecāki). No dalībniekiem, kuri 3. fāzes pētījumos saņēma Apexxnar, 3639 iepriekš nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnas, 253 bija iepriekš saņēmuši Pneumovax 23 (pneimokoku polisaharīdu vakcīnu [23-valento]; PPSV23) (≥ 1 līdz ≤ 5 gadus pirms iekļaušanas pētījumā), 246 bija iepriekš saņēmuši tikai Prevenar 13 (≥ 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā), un 125 dalībnieki bija iepriekš saņēmuši Prevenar 13 un vēlāk PPSV23 (PPSV23 deva saņemta ≥ 1 gadu pirms iekļaušanas pētījumā).

3. fāzes pētījuma B7471007 (pivotālā pētījumā 1007) dalībniekiem vērtēja nevēlamus notikumus 1 mēnesi pēc vakcinācijas un nopietnus nevēlamus notikumus 6 mēnešu periodā pēc vakcinācijas. Šajā pētījumā bija iekļauti 447 dalībnieki vecumā no 18 līdz 49 gadiem, 445 dalībnieki vecumā no 50 līdz 59 gadiem, 1985 dalībnieki vecumā no 60 līdz 64 gadiem, 624 dalībnieki vecumā no 65 līdz 69 gadiem, 319 dalībnieki vecumā no 70 līdz 79 gadiem un 69 dalībnieki ≥ 80 gadu vecumā.

Pētījumā 1007 un 3. fāzes pētījumā B7471008 (sērijas konsekvences pētījumā 1008) dalībniekiem 18 līdz 49 gadu vecumā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (79,2%), muskuļu sāpes (62,9%), nogurums (46,7%), galvassāpes (36,7%) un locītavu sāpes (16,2%). Pētījumā 1007 dalībniekiem 50 līdz 59 gadu vecumā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (72,5%), muskuļu sāpes (49,8%), nogurums (39,3%), galvassāpes (32,3%) un locītavu sāpes (15,4%). Pētījumā 1007 dalībniekiem ≥ 60 gadu vecumā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (55,4%), muskuļu sāpes (39,1%), nogurums (30,2%), galvassāpes (21,5%) un locītavu sāpes (12,6%). Šīs blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas, un izzuda pāris dienu laikā pēc vakcinācijas.

3. fāzes pētījumā B7471006 (pētījumā 1006) vērtēja Apexxnar dalībniekiem, kuri bija ≥ 65 gadu vecumā, ar atšķirīgu iepriekšējo pneimokoku statusu (iepriekš saņemts PPSV23, iepriekš saņemts Prevenar 13 vai iepriekš saņemts Prevenar 13, pēc kura saņemta vakcinācija ar PPSV23). Šajā pētījumā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības dalībniekiem sastopamības biežuma ziņā bija līdzīgas tām, kas novērotas pētījuma dalībniekiem vecumā ≥ 60 gadiem pētījumā 1007, ar nedaudz biežāk novērotām sāpēm injekcijas vietā (61,2%) dalībniekiem, kuri iepriekš saņēmuši Prevenar 13, un locītavu sāpēm (16,8%) dalībniekiem, kuri iepriekš saņēmuši Prevenar 13, kam sekoja vakcinācija ar PPSV23.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. fāzes klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā ir norādīts zemāk.

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības

Tā kā Apexxnar satur tos pašus 13 serotipa specifiskos kapsulāro polisaharīdu konjugātus un vakcīnas palīgvielas, kas ir Prevenar 13 sastāvā, novērotās nevēlamās blakusparādības pēc Prevenar 13 ievadīšanas attiecinā arī uz Apexxnar lietošanu. 1. tabulā uzskaitītas Apexxnar 3. fāzes pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības, pamatojoties uz visbiežāk sastopamajām nevēlamajām blakusparādībām, reakcijām ievadīšanas vietā vai sistēmiskām reakcijām pēc vakcinācijas ar Apexxnar dažādās grupās. Klīniskajos pētījumos Apexxnar drošuma profils bija līdzīgs Prevenar 13 drošumam. Netika novērotas jaunas nevēlamas blakusparādības, kas nebija raksturīgas Prevenar 13.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm, sakārtotas sastopamības biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības Apexxnar klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Biežums nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcija, tajā skaitā sejas tūska, aizdusa, bronhospazmas	
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Samazināta ēstgriba ^a
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Caureja ^a Slikta dūša Vemšana ^a	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi ^a Angioedēma	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Locītavu sāpes Muskuļu sāpes			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes/jutīgums vakcinācijas vietā Nogurums	Sacietējums/pietūkums vakcinācijas vietā ^a Eritēma vakcinācijas vietā ^a Drudzis	Nieze vakcinācijas vietā Limfadenopātija Nātrene vakcinācijas vietā Drebuļi ^a	Rokas kustīguma ierobežojumi ^a

a. Klīniskajos pētījumos ar Prevenar 13 šis notikums tika ziņots ļoti bieži ($\geq 1/10$). Apexxnar 3. fāzes pētījumos pieaugušajiem netika ziņota samazināta ēstgriba un rokas kustīguma ierobežojumi; tāpēc šīs blakusparādības sastopamības biežums nav zināms.

Pēcregistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības

2. tabulā iekļautas nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas spontānos ziņojumos Prevenar 13 pēcregistrācijas lietošanas periodā un iespējamās arī pēc Apexxnar lietošanas. Prevenar 13 pēcregistrācijas drošuma pieredze ir svarīga attiecībā uz Apexxnar lietošanu, jo Apexxnar satur visas

Prevenar 13 sastāvdaļas (polisaharīdu konjugātus un palīgvielas). Ziņojumi par nevēlamām reakcijām tika saņemti brīvprātīgi no nenoteikta iedzīvotāju skaita, tāpēc ne vienmēr iespējams ticami novērtēt to sastopamības biežumu vai visos gadījumos noteikt cēlonisko saistību ar vakcīnas iedarbību.

2. tabula. Prevenar 13 pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Sastopamības biežums nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas/anafilaksei līdzīgas reakcijas, tajā skaitā šoks
Ādas un zemādas audu bojājumi	Daudzformu eritēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Dermatīts vakcinācijas vietā

Šie notikumi bija ziņoti Prevenar 13 pēcreģistrācijas perioda spontānajos ziņojumos; šī iemesla dēļ to sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem, un tas tiek definēts kā "nav zināms".

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām Prevenar 13 pētījumos

Dalībniekiem ≥ 18 gadu vecumā ar HIV infekciju bija līdzīgs nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, kā norādīts 1. tabulā, izņemot drudzi (5% līdz 18%) un vemšanu (8% līdz 12%), kas bija ļoti bieži sastopamas blakusparādības, un sliktu dūšu (< 1% līdz 3%), kas bija bieži sastopama blakusparādība.

Dalībniekiem ≥ 18 gadu vecumā pēc HSCT bija līdzīgs nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, kā norādīts 1. tabulā, izņemot drudzi (4% līdz 15%), vemšanu (6% līdz 21%) un caureju (25% līdz 36%), kas bija ļoti bieži sastopamas blakusparādības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana ar Apexxnar ir maz ticama, jo vakcīna ir pilnšļircē.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, pneimokoku vakcīnas; ATĶ kods: J07AL02

Darbības mehānisms

Apexxnar satur 20 pneimokoku kapsulāros polisaharīdus, kas visi ir konjugēti ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu, kurš modificē polisaharīdu izraisīto imūno atbildes reakciju no T šūnu neatkarīgās atbildes reakcijas uz T šūnu atkarīgo atbildes reakciju. No T šūnām atkarīgā atbildes reakcija izraisa gan pastiprinātu antivielu veidošanos, gan B atmiņas šūnu veidošanos, nodrošinot sekundāro (pastiprināto) imūnās sistēmas atbildes reakciju pēc atkārtotas saskares ar baktērijām.

Vakcinācija ar Apexxnar ierosina seruma antivielu veidošanos un imunoloģisko atmiņu pret vakcīnā iekļautajiem serotipiem. Pieaugušajiem cirkulējošais antivielu līmenis, kas korelē ar aizsardzību pret pneimokoku slimību, nav skaidri noteikts.

Klīniskā efektivitāte

Efektivitātes pētījumi ar Apexxnar nav veikti.

Imunogenitātes dati

Apexxnar klīniskie pētījumi pieaugušajiem

Tika veikti trīs Apexxnar 3. fāzes klīniskie pētījumi, B7471006, B7471007 un B7471008 (pētījums 1006, pētījums 1007 un pētījums 1008), Amerikas Savienotajās Valstīs un Zviedrijā, lai izvērtētu Apexxnar imunogenitāti dažādās vecuma grupās un dalībniekiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnu, un dalībniekiem, kuri iepriekš bija vakcināti ar Prevenar 13, PPSV23 vai abām vakcīnām.

Katrā pētījumā tika iekļauti dalībnieki, kuri bija veseli vai imūnkompetenti ar stabili noritošām blakusslimībām, tajā skaitā hroniskām sirds un asinsvadu slimībām, hroniskām plaušu slimībām, nieru darbības traucējumiem, cukura diabētu, hroniskām aknu slimībām, un medicīniskā riska faktoriem un uzvedību (piemēram, smēķēšana), kas palielina smagas pneimokoku izraisītas pneimonijas un IPS risku. Pivotalajā pētījumā (pētījums 1007) šie riska faktori tika identificēti 34% dalībnieku vecuma grupā no 60 gadiem, 32% dalībnieku vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem un 26% dalībnieku vecuma grupā no 18 līdz 49 gadiem. Stabila slimība tika definēta kā medicīniskais stāvoklis, kura gadījumā pēdējo 6 nedēļu laikā nebija nepieciešams nozīmīgi mainīt ārstēšanu (t.i., sākt jauna veida ārstēšanu slimības pasliktināšanās dēļ) un nebija nepieciešama hospitalizācija slimības pasliktināšanās dēļ 12 nedēļu periodā pirms pētījuma vakcīnas saņemšanas.

Visos pētījumos Apexxnar un kontroles pneimokoku vakcīnu izraisīto imūno atbildes reakciju vērtēja ar opsonofagocitārās aktivitātes (OPA) testu. Ar OPA testu nosaka funkcionālās antivielas pret *S. pneumoniae*.

Apexxnar izraisītā imūnā atbildes reakcija salīdzinājumā ar Prevenar 13 un PPSV23 iedarbību

Randomizētā, aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā Apexxnar vismaz līdzvērtīga efekta klīniskajā pētījumā (pivotalais pētījums 1007) Amerikas Savienotajās Valstīs un Zviedrijā tika iekļauti dalībnieki no 18 gadu vecuma, kuri iepriekš nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnu; dalībnieki tika iedalīti 1 no 3 kohortām atkarībā no vecuma iekļaušanas brīdī (18 līdz 49, 50 līdz 59 un ≥ 60 gadi) un randomizēti, lai saņemtu Apexxnar vai placebo. Pētījuma dalībnieki vecuma grupā no 60 gadiem tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vispirms Apexxnar ($n = 1507$) un pēc 1 mēneša placebo fizioloģiskā šķīduma injekciju vai vispirms Prevenar 13 ($n = 1490$) un pēc 1 mēneša PPSV23. Pētījuma dalībnieki 18 līdz 49 gadu vecumā un 50 līdz 59 gadu vecumā tika pēc nejaušības principa iedalīti grupās (attiecībā 3:1); viņi saņēma Apexxnar devu (18 līdz 49 gadi: $n = 335$; 50 līdz 59 gadi: $n = 334$) vai Prevenar 13 devu (18 līdz 49 gadi: $n = 112$; 50 līdz 59 gadi: $n = 111$).

Serotipam specifiskās OPA vidējo ģeometrisko titru (*geometric mean titre*, GMT) noteica pirms pirmās vakcinācijas un 1 mēnesi pēc katras vakcinācijas. Apexxnar imūnās atbildes reakcijas līdzvērtīgums kontroles vakcīnai, vērtējot OPA GMT 1 mēnesi pēc vakcinācijas un serotipa specifiskumu, tika apstiprināts, ja divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) zemākā robeža GMT attiecībai (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPSV23) specifiskajam serotipam bija lielāka par 0,5.

Dalībniekiem no 60 gadu vecuma Apexxnar izraisītā imūnā atbildes reakcija pret visiem 13 salīdzinātajiem serotipiem bija vismaz līdzvērtīga dažiem Prevenar 13 serotipiem 1 mēnesi pēc vakcinācijas. Kopumā ar Apexxnar atbilstošajiem serotipiem tika novēroti skaitliski zemāki ģeometriski vidējie titri, salīdzinot ar Prevenar 13 (3. tabula), tomēr šo atradumu klīniskā nozīme nav zināma.

Apexxnar izraisītā imūnā atbildes reakcija pret 6 no 7 papildu serotipiem bija vismaz līdzvērtīga PPSV23 izraisītajai imūnajai atbildei pret šiem pašiem serotipiem 1 mēnesi pēc vakcinācijas. Imūnā atbildes reakcija pret 8. serotipu neatbilda iepriekš noteiktajam statistiskajam vismaz līdzvērtīga efekta kritērijam (divpusējā 95% TI zemākā robeža GMT attiecībai bija 0,49 nevis $> 0,50$) (3. tabula). Šī

novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Papildu analīze par citiem 8. serotipa mērķa kritērijiem Apexxnar grupā liecināja par labvēlīgiem iznākumiem. Tie ietver vidējā ģeometriskā lieluma palielinājumu (*geometric mean fold rise*, GMFR) 22,1 reizi, salīdzinot rādītāju pirms vakcinācijas un rādītāju 1 mēnesi pēc vakcinācijas, turklāt 77,8% dalībnieku sasniedza OPA titra palielinājumu ≥ 4 reizes 1 mēnesi pēc vakcinācijas salīdzinājumā ar šo rādītāju pirms vakcinācijas, un 92,9% dalībnieku sasniedza OPA titru \geq LLOQ (apakšējā kvantitatīvās noteikšanas robeža) 1 mēnesi pēc vakcinācijas.

3. tabula. OPA GMT 1 mēnesi pēc vakcinācijas dalībniekiem no 60 gadu vecuma Apexxnar grupā salīdzinājumā ar Prevenar 13 grupu attiecībā uz 13 salīdzinātajiem serotipiem un PPSV23 grupu attiecībā uz 7 papildu serotipiem (pētījums 1007)^{a,b,c,d}

	Apexxnar (N = 1157–1430)	Prevenar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Vakcīnu salīdzinājums	
				GMT attiecība ^c	95% TI ^e
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e		
Serotips					
1	123	154		0,80	0,71; 0,90
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6A	889	1165		0,76	0,66; 0,88
6B	1115	1341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1129		0,86	0,77; 0,96
9V	1456	1568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1253	1482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
Papildu serotipi					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2008		1080	1,86	1,63; 2,12
11A	4427		2535	1,75	1,52; 2,01
12F	2539		1717	1,48	1,27; 1,72
15B	2398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3666		1846	1,99	1,70; 2,32
33F	5126		3721	1,38	1,21; 1,57

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; GMT = vidējais ģeometriskais titrs; LLOQ = apakšējā kvantitatīvās noteikšanas robeža; N = dalībnieku skaits; OPA = opsonofagocitārā aktivitāte; PPSV23 = pneimokoku polisaharīdu vakcīna (23-valentā).

a. Pētījums 1007 notika Amerikas Savienotajās Valstīs un Zviedrijā.

b. Līdzvērtīgums attiecībā uz serotipu tika sasniegts, ja divpusējā 95% TI zemākā robeža GMT attiecībai (Apexxnar/salīdzināmās vakcīnas attiecība) bija lielāka par 0,5 (divkāršas vērtības kritērijs vismaz līdzvērtīga efekta pierādīšanai).

c. Testa rezultāti, kas bija mazāki par LLOQ, analīzē bija norādīti kā $0,5 \times$ LLOQ.

d. Vērtējamā imunogenitātes populācija.

e. GMT un GMT attiecību vērtības, kā arī ar tām saistītie divpusējie TI pamatojās uz logaritmiski transformēto OPA titru analīzi, izmantojot regresijas modeli un ņemot vērā vakcīnas grupu, dzimumu, smēķēšanas statusu, vecumu vakcinācijas brīdī (gados) un sākotnējo logaritmiski transformēto OPA titra vērtību.

Imunogenitāte dalībniekiem 18 līdz 59 gadu vecumā

Pētījumā 1007 dalībnieki 50 līdz 59 gadu vecumā un dalībnieki 18 līdz 49 gadu vecumā tika pēc nejaušības principa iedalīti grupās (attiecībā 3:1), lai saņemtu 1 Apexxnar vai Prevenar 13 vakcīnas devu. Serotipa specifisko OPA GMT noteica pirms vakcinācijas un 1 mēnesi pēc vakcinācijas. Gados

jaunākiem dalībniekiem novērota izteiktāka imūnā atbildes reakcija pret abām vakcīnām salīdzinājumā ar gados vecākiem dalībniekiem. Apexxnar vismaz līdzvērtīga efekta analīze gados jaunākiem dalībniekiem salīdzinājumā ar cilvēkiem vecuma grupā no 60 līdz 64 gadiem attiecībā uz specifisku serotipu tika veikta, lai apstiprinātu vakcīnas indikāciju pieaugušajiem 18 līdz 49 gadu vecumā un 50 līdz 59 gadu vecumā. Vismaz līdzvērtīgs efekts tika apstiprināts, ja divpusējā 95% TI zemākā robeža GMT attiecībai (Apexxnar dalībniekiem 18 līdz 49 gadu vecumā / 60 līdz 64 gadu vecumā un 50 līdz 59 gadu vecumā / 60 līdz 64 gadu vecumā) katram no 20 serotipiem bija > 0,5. Apexxnar izraisīja imūno atbildes reakciju pret visiem 20 vakcīnas serotipiem divās gados jaunāko cilvēku grupās, kas bija vismaz līdzvērtīga imūnajai atbildes reakcijai dalībniekiem 60 līdz 64 gadu vecumā, vērtējot 1 mēnesi pēc vakcinācijas (4. tabula).

Lai gan pētījuma laikā tā nebija plānota kā aktīva imunogenitātes novērtējuma kontrole, *post hoc* aprakstošā analīze dalībniekiem vecumā no 18 līdz 59 gadiem kopumā parādīja skaitliski zemākus OPA ģeometriski vidējos titrus 1 mēnesi pēc Apexxnar lietošanas atbilstošajiem serotipiem, salīdzinot ar Prevenar 13, tomēr šo atradumu klīniskā nozīme nav zināma.

Kā minēts iepriekš, šajā pētījumā tika iekļautas personas ar riska faktoriem. Visās pētītajās vecuma grupās dalībniekiem ar riska faktoriem kopumā tika novērota skaitliski zemāka imūnā atbilde, salīdzinot ar dalībniekiem bez riska faktoriem. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

4. tabula. OPA GMT 1 mēnesi pēc vakcinācijas ar Apexxnar dalībniekiem 18 līdz 49 gadu vecumā vai 50 līdz 59 gadu vecumā salīdzinājumā ar dalībniekiem 60 līdz 64 gadu vecumā (pētījums 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 gadi (N = 251–317)	60–64 gadi (N = 765–941)	18–49 gadi attiecībā pret 60–64 gadi	50–59 gadi (N = 266–320)	60–64 gadi (N = 765–941)	50–59 gadi attiecībā pret 60–64 gadi
	GMT ^e	GMT ^e	GMT attiecība ^e (95% TI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT attiecība ^e (95% TI) ^e
Serotips						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	1967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3931	1023	3,84 (3,06; 4,83)	1204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4260	1250	3,41 (2,73; 4,26)	1503	1199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1873	1187	1,58 (1,30; 1,91)	1047	1173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6041	1727	3,50 (2,83; 4,33)	1726	1688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4460	1395	3,20 (2,53; 4,04)	1805	1355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)

4. tabula. OPA GMT 1 mēnesi pēc vakcinācijas ar Apexxnar dalībniekiem 18 līdz 49 gadu vecumā vai 50 līdz 59 gadu vecumā salīdzinājumā ar dalībniekiem 60 līdz 64 gadu vecumā (pētījums 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 gadi (N = 251–317)	60–64 gadi (N = 765–941)	18–49 gadi attiecībā pret 60–64 gadi	50–59 gadi (N = 266–320)	60–64 gadi (N = 765–941)	50–59 gadi attiecībā pret 60–64 gadi
	GMT^e	GMT^e	GMT attiecība^e (95% TI)^e	GMT^e	GMT^e	GMT attiecība^e (95% TI)^e
Papildu serotipi						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4157	2570	1,62 (1,31; 2,00)	2520	2437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7169	5420	1,32 (1,04; 1,68)	6417	5249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5875	3075	1,91 (1,51; 2,41)	3445	3105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4601	3019	1,52 (1,13; 2,05)	3356	2874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7568	4482	1,69 (1,30; 2,20)	3808	4228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7977	5693	1,40 (1,10; 1,79)	5571	5445	1,02 (0,81; 1,30)

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; GMT = vidējais ģeometriskais titrs; LLOQ = apakšējā kvantitatīvās noteikšanas robeža; N = dalībnieku skaits; OPA = opsonofagocitārā aktivitāte; PPSV23 = pneimokoku polisaharīdu vakcīna (23-valentā).

- Pētījums 1007 notika Amerikas Savienotajās Valstīs un Zviedrijā.
- Vismaz līdzvērtīgs efekts attiecībā uz serotipu tika sasniegts, ja divpusējā 95% TI zemākā robeža GMT attiecībai (gados jaunāku dalībnieku grupa/dalībnieku grupa 60 līdz 64 gadu vecumā) bija lielāka par 0,5 (divkāršas vērtības kritērijs vismaz līdzvērtīga efekta pierādīšanai).
- Testa rezultāti, kas bija mazāki par LLOQ, analizē bija norādīti kā $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Vērtējamā imunogenitātes populācija.
- GMT, GMT attiecību vērtības un ar tām saistītie divpusējie TI pamatojās uz logaritmiski transformēto OPA titru analīzi, izmantojot regresijas modeli un ņemot vērā vecuma grupu, dzimumu, smēķēšanas statusu, un sākotnējo logaritmiski transformēto OPA titra vērtību. Salīdzinājumi starp dalībniekiem 18 līdz 49 gadu vecumā un dalībniekiem 60 līdz 64 gadu vecumā un starp dalībniekiem 50 līdz 59 gadu vecumā un dalībniekiem 60 līdz 64 gadu vecumā pamatojās uz atsevišķiem regresijas modeļiem.

Apexxnar imunogenitāte pieaugušajiem, kuri iepriekš vakcināti ar pneimokoku vakcīnu

3. fāzes randomizētā, atklātā klīniskajā pētījumā (pētījums 1006) tika vērtēta imūnā atbildes reakcija pret Apexxnar dalībniekiem no 65 gadu vecuma, kuri iepriekš bija vakcināti ar PPSV23 vai ar Prevenar 13, vai vispirms ar Prevenar 13 un vēlāk ar PPSV23. Šī pētījuma dalībnieki, kuri iepriekš bija vakcināti ar Prevenar 13 (saņēma tikai Prevenar 13 vai vēlāk arī PPSV23), iesaistījās pētījumā Amerikas Savienotajās Valstīs, bet pētījuma dalībnieki, kuri iepriekš bija vakcināti tikai ar PPSV23, iesaistījās pētījumā arī Zviedrijā (35,5% šajā kategorijā).

Apexxnar izraisīja imūno atbildes reakciju pret visiem 20 vakcīnas serotipiem dalībniekiem no 65 gadu vecuma, kuri iepriekš bija saņēmuši pneimokoku vakcīnu (5. tabula). Imūnā atbildes reakcija bija vājāk izteikta dalībniekiem abās grupās, kurās dalībnieki iepriekš bija vakcināti ar PPSV23.

5. tabula. Pneimokoku OPA GMT pirms vakcinācijas ar Apexxnar un pēc 1 mēneša dalībniekiem no 65 gadu vecuma, kuri iepriekš vakcināti ar pneimokoku vakcīnu (pētījums 1006)^{a,b,c,d}

	Iepriekš tikai PPSV23	Iepriekš tikai Prevenar 13	Iepriekš Prevenar 13 un PPSV23
--	------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------

	Pirms vakcinācijas (N = 208–247)	Pēc vakcinācijas (N = 216–246)	Pirms vakcinācijas (N = 210–243)	Pēc vakcinācijas (N = 201–243)	Pirms vakcinācijas (N = 106–121)	Pēc vakcinācijas (N = 102–121)
	GMT (95% TI)^e	GMT (95% TI)^e	GMT (95% TI)^e	GMT (95% TI)^e	GMT (95% TI)^e	GMT (95% TI)^e
Serotips						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1081 (880; 1327)	161 (116; 224)	1085 (797; 1478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1159 (951; 1414)	259 (191; 352)	1033 (755; 1415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1085 (893; 1318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)
19A	82 (66; 100)	239 (197; 288)	124 (100; 153)	365 (303; 440)	182 (141; 235)	341 (264; 439)
19F	61 (52; 71)	159 (131; 192)	89 (74; 107)	242 (199; 294)	120 (94; 154)	218 (168; 282)
23F	23 (18; 28)	152 (115; 199)	48 (37; 62)	450 (358; 566)	66 (46; 94)	293 (204; 420)
Papildu serotipi						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1012 (807; 1270)	141 (113; 177)	2005 (1586; 2536)	400 (281; 568)	1580 (1176; 2124)
11A	510 (396; 656)	1473 (1192; 1820)	269 (211; 343)	1908 (1541; 2362)	550 (386; 785)	1567 (1141; 2151)
12F	147 (112; 193)	1054 (822; 1353)	53 (43; 65)	1763 (1372; 2267)	368 (236; 573)	1401 (1002; 1960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1480 (1093; 2003)	190 (124; 291)	1067 (721; 1578)
22F	167 (122; 230)	1773 (1355; 2320)	60 (45; 82)	4157 (3244; 5326)	286 (180; 456)	2718 (1978; 3733)
33F	1129 (936; 1362)	2026 (1684; 2437)	606 (507; 723)	3175 (2579; 3908)	1353 (1037; 1765)	2183 (1639; 2908)

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; GMT = vidējais ģeometriskais titrs; LLOQ = apakšējā kvantitatīvās noteikšanas robeža; N = dalībnieku skaits; OPA = opsonofagocitārā aktivitāte; PPSV23 = pneimokoku polisaharīdu vakcīna (23-valentā).

- Pētījums 1006 notika Amerikas Savienotajās Valstīs un Zviedrijā.
- Testa rezultāti, kas bija mazāki par LLOQ, analizē bija norādīti kā $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Vērtējamā imunogenitātes populācija.
- Apexxnar ievadīšana atklātā veidā.
- Divpusējie TI, pamatojoties uz Stjudenta t sadalījumu.

Imūnā atbildes reakcija īpašās pacientu grupās

Personām ar turpmāk minētajām veselības problēmām ir lielāks pneimokoku infekcijas risks.

Apexxnar pētījumi dalībniekiem ar HIV infekciju un pēc kaulu smadzeņu transplantācijas nav veikti.

Ir pieejama ierobežota pieredze no klīniskajiem pētījumiem ar Prevenar 13 (konjugēto pneimokoku vakcīnu, kas sastāv no 13 polisaharīdu konjugātiem, kas ir arī Apexxnar sastāvā) pieaugušajiem ar HIV infekciju un pieaugušajiem pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Visās analizētajās vecuma grupās dalībniekiem, kuri bija veseli vai ar stabiliem, imūno sistēmu nenovājinošiem hroniskiem veselības stāvokļiem, imūnā atbildes reakcija bija mazāka, lietojot Apexxnar, salīdzinot ar Prevenar 13, neskatoties uz to, ka tika sasniegtas iepriekš noteiktās vismaz līdzvērtīga efekta robežas. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

HIV infekcija

Pieaugušie, kuri iepriekš nav saņēmuši pneimokoku vakcīnu

Pētījumā 6115A1-3002 (B1851021) 152 dalībnieki ar HIV infekciju vecumā no 18 gadiem ($CD4 \geq 200$ šūnas/ μ l, vīrusu slodze $< 50\,000$ kopiju/ml un nav aktīvas ar iegūto imūndeficīta sindromu [AIDS] saistītas slimības), kuri iepriekš nebija vakcināti ar pneimokoku vakcīnu, tika iesaistīti, lai saņemtu 3 devas Prevenar 13. Saskaņā ar vispārējiem ieteikumiem vēlāk tika ievadīta vienreizēja PPSV23 deva. Vakcīnas tika ievadītas ar 1 mēneša intervālu. Aptuveni 1 mēnesi pēc katras vakcīnas devas ievadīšanas 131 līdz 137 vērtējumam piemērotiem dalībniekiem tika noteikta imūnā atbildes reakcija. Pēc pirmās Prevenar 13 devas radās antivielu līmenis, noteikts ar imūnglobulīna G (IgG) vidējās ģeometriskās koncentrācijas (GMC) un OPA GMT palīdzību, kas bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā pirms vakcinācijas. Pēc otrās un trešās Prevenar 13 devas imūnā atbildes reakcija bija līdzīga vai izteiktāka nekā pēc pirmās devas.

Pieaugušie, kuri iepriekš vakcināti ar PPSV23

Pētījumā 6115A1-3017 (B1851028) tika vērtēta imūnā atbildes reakcija 329 dalībniekiem ar HIV infekciju no 18 gadu vecuma ($CD4+$ T šūnu skaits ≥ 200 šūnas/ μ l un vīrusu slodze $< 50\,000$ kopiju/ml), kuri iepriekš bija vakcināti ar PPSV23 vismaz 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Pētījuma dalībnieki saņēma 3 devas Prevenar 13: iekļaušanas brīdī, 6 mēnešus pēc pirmās Prevenar 13 devas un 12 mēnešus pēc pirmās Prevenar 13 devas. Pēc pirmās Prevenar 13 devas radās antivielu līmenis, noteikts ar IgG GMC un OPA GMT palīdzību, kas bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā pirms vakcinācijas. Pēc otrās un trešās Prevenar 13 devas imūnā atbildes reakcija bija salīdzināma vai izteiktāka nekā pēc pirmās devas. Pētījuma dalībniekiem, kuri iepriekš bija saņēmuši 2 vai vairāk PPSV23 devas, novēroja līdzīgu imūno atbildes reakciju kā pēc vienas devas saņemšanas.

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HSCT)

Pētījumā 6115A1-3003 (B1851022) 190 dalībnieki no 18 gadu vecuma pēc alogēnas HSCT tika iesaistīti, lai saņemtu 3 devas Prevenar 13 ar vismaz 1 mēneša intervālu starp devām. Pirmā deva tika ievadīta 3 līdz 6 mēnešus pēc HSCT. Prevenar 13 ceturtā (revakcinācijas) deva tika ievadīta 6 mēnešus pēc trešās devas. Saskaņā ar vispārējiem ieteikumiem vienreizēja PPSV23 deva tika ievadīta 1 mēnesi pēc Prevenar 13 ceturtās devas ievadīšanas. Aptuveni 1 mēnesi pēc vakcinācijas 130 līdz 159 vērtējumam piemērotiem dalībniekiem tika noteikta imūnā atbildes reakcija, izmantojot IgG GMC rādītāju. Katra Prevenar 13 deva paaugstināja antivielu līmeni. Visu serotipu gadījumā imūnā atbildes reakcija pēc Prevenar 13 ceturtās devas ievadīšanas ievērojami pastiprinājās salīdzinājumā ar imūno atbildes reakciju pēc trešās devas.

Šis pētījums pierādīja, ka pēc 4 Prevenar 13 devām IgG koncentrācija serumā sasniedza līdzīgu līmeni kā pēc vienreizējas devas veselīgiem dalībniekiem tajā pašā vecuma grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Apexxnar vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās aizsardzībai pret *Streptococcus pneumoniae* izraisītu slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Dzintarskābe
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. punktā.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šo vakcīnu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

24 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Pilnšļircis ledusskapī jāuzglabā horizontāli, lai samazinātu atkārtotas suspendēšanas laiku.

Nesasaldēt. Iznīciniet vakcīnu, ja tā ir bijusi sasaldēta.

No mikrobioloģiskā viedokļa vakcīna jāizlieto nekavējoties pēc izņemšanas no ledusskapja.

Stabilitātes dati liecina, ka vakcīna ir stabila 96 stundas, uzglabājot 8 °C līdz 25 °C temperatūrā, vai 72 stundas, uzglabājot 0 °C līdz 2 °C temperatūrā. Šī laika perioda beigās Apexxnar jāizlieto vai jāiznīcina. Šie dati paredzēti, lai sniegtu norādījumus veselības aprūpes speciālistiem tikai īslaicīgas temperatūras novirzes gadījumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml suspensija injekcijām pilnšļircē (I klases stikls) ar vāciņu (sintētiska izoprēna/brombutilgumija) un aizbāzni (hlorbutilgumija).

Iepakojuma lielumi: 1, 10 vai vairāku kastīšu iepakojums ar 50 (5 × 10) pilnšļircēm, ar adatu vai bez tās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

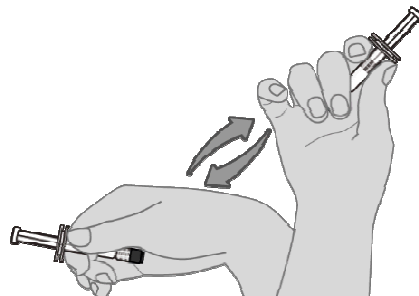
6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Uzglabāšanas laikā pilnšļircē ar suspensiju var izveidoties baltas nogulsnes un dzidrs virsslānis. Pilnšļirces jāuzglabā horizontāli, lai samazinātu atkārtotas suspendēšanas laiku.

Sagatavošanās ievadīšanai

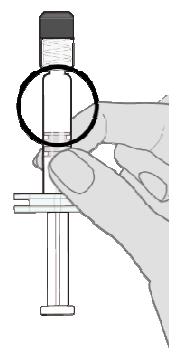
1. darbība. Vakcīnas atkārtota suspendēšana

Turiet pilnšļirci horizontāli starp īkšķi un rādītājpirkstu un enerģiski kratiet, līdz šļirces saturs ir viendabīga balta suspensija. Nelietojiet vakcīnu, ja to nevar atkārtoti suspendēt.



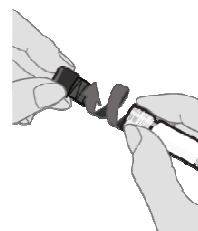
2. darbība. Vizuālā pārbaude

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai vakcīnā nav lielu daļiņu un vai nav mainījies krāsa. Nelietot, ja konstatētas lielas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Ja vakcīna nav viendabīga balta suspensija, atkārtojiet 1. un 2. darbību.



3. darbība. Noņemiet šļirces uzgali

Noņemiet šļirces uzgali no *Luer* tipa adaptera, lēnām griežot uzgali pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam, vienlaikus turot *Luer* tipa adapteri.



Piezīme. Jāuzmanās, lai izstieptais virzuļa kāts netiktu nospiests, noņemot pilnšļirces uzgali.

4. darbība. Uzlieciet sterilu adatu

Uzlieciet pilnšļircei adatu, kas piemērota intramuskulārai ievadīšanai, turot *Luer* tipa adapteri un griežot adatu pulksteņrādītāju kustības virzienā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Īrija

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
1. Lai turpinātu pētīt Apexxnar ilgtermiņa efektivitāti aktīvai imunizācijai <i>Streptococcus pneumoniae</i> izraisītas pneimonijas profilaksei, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz ASV pētījuma B7471015 rezultāti; tas ir 4. fāzes pētījums, izmantojot testa negatīvu dizainu, lai novērtētu Apexxnar efektivitāti pret radioloģiski apstiprinātu sadzīvē iegūtu vakcīnas tipa pneimoniju pieaugušajiem vecumā ≥ 65 gadiem.	CSR līdz 31/12/2027
2. Lai turpinātu pētīt Apexxnar ilgtermiņa efektivitāti aktīvai imunizācijai <i>Streptococcus pneumoniae</i> izraisītas pneimonijas profilaksei, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz 4. fāzes novērojuma - reālās klīniskās prakses pētījuma rezultāti, lai novērtētu Apexxnar efektivitāti pret sadzīvē iegūtu vakcīnas tipa pneimoniju Eiropā, saskaņā ar saskaņoto protokolu.	CSR līdz 31/12/2030
3. Lai turpinātu pētīt Apexxnar ilgtermiņa efektivitāti aktīvai imunizācijai <i>Streptococcus pneumoniae</i> izraisītas invazīvas slimības profilaksei, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz 4. fāzes novērojuma - reālās klīniskās prakses pētījuma rezultāti, lai novērtētu Apexxnar efektivitāti pret invazīvu vakcīnas tipa pneimokoku slimību Eiropā, saskaņā ar saskaņoto protokolu.	CSR līdz 31/12/2030

CSR: Klīniskā pētījuma ziņojums (*Clinical Study Report*)

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

Iepakojumā pa 1 vai 10 pilnšļircēm ar adatu vai bez tās – AR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apexxnar suspensija injekcijām
pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur 2,2 µg 1., 3., 4., 5., 6A., 7F., 8., 9V., 10A., 11A., 12F., 14., 15B., 18C., 19A., 19F., 22F., 23F., 33F. serotipu polisaharīdus un 4,4 µg 6B. serotipa polisaharīdu, konjugētus ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu, adsorbētus uz alumīnija fosfāta.
1 deva (0,5 ml) satur 0,125 mg alumīnija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām
1 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirce ar atsevišķu adatu
1 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirce bez adatas
10 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirces ar atsevišķām adatām
10 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirces bez adatām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intramuskulārai lietošanai.
Pirms lietošanas labi sakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Ieteicams uzglabāt horizontāli.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1612/002 – iepakojumā pa 1, ar atsevišķu adatu
EU/1/21/1612/001 – iepakojumā pa 1, bez adatas
EU/1/21/1612/004 – iepakojumā pa 10, ar atsevišķām adatām
EU/1/21/1612/003 – iepakojumā pa 10, bez adatām

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

Iepakojumā pa 10 – vairāku kastīšu iepakojums ar 50 (5 × 10) pilnšļircēm, ar adatu vai bez tās – BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apexxnar suspensija injekcijām
pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur 2,2 µg 1., 3., 4., 5., 6A., 7F., 8., 9V., 10A., 11A., 12F., 14., 15B., 18C., 19A., 19F., 22F., 23F., 33F. serotipu polisaharīdus un 4,4 µg 6B. serotipa polisaharīdu, konjugētus ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu, adsorbētus uz alumīnija fosfāta. 1 deva (0,5 ml) satur 0,125 mg alumīnija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām

10 pilnšļirces ar atsevišķām adatām, kas katra satur 1 vienreizēju devu (0,5 ml). Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļas nedrīkst pārdot atsevišķi.

10 pilnšļirces bez adatām, kas katra satur 1 vienreizēju devu (0,5 ml). Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļas nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intramuskulārai lietošanai.

Pirms lietošanas labi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Ieteicams uzglabāt horizontāli.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1612/006 – iepakojumā pa 50 (5 x 10) ar atsevišķām adatām
EU/1/21/1612/005 – iepakojumā pa 50 (5 x 10) bez adatām

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pilnšļirces

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apexxnar suspensija injekcijām
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas labi sakratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva (0,5 ml)

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Apexxnar suspensija injekcijām

pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šīs vakcīnas lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Apexxnar un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Apexxnar saņemšanas
3. Kā Apexxnar tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Apexxnar
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Apexxnar un kādam nolūkam to lieto

Apexxnar ir pneimokoku vakcīna, ko ievada:

- **personām vecumā no 18 gadiem un vecākām**, lai palīdzētu novērst tādas slimības kā pneimoniju (plaušu infekciju), sepsi vai bakterēmiju (baktērijas asinīs) un meningītu (galvas smadzeņu apvalka iekaisumu), ko izraisa baktērijas *Streptococcus pneumoniae* 20 paveidi.

Apexxnar nodrošina aizsardzību pret 20 *Streptococcus pneumoniae* baktēriju paveidiem.

Vakcīna darbojas, palīdzot organismam pašam veidot savas antivielas, kas aizsargā pret šīm slimībām.

2. Kas Jums jāzina pirms Apexxnar saņemšanas

Nelietojiet Apexxnar šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai jebkuru citu vakcīnu, kas satur difterijas toksoīdu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vakcinācijas informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:

- pašlaik ir vai agrāk ir bijusi kāda medicīniska problēma, piemēram, alerģiska reakcija vai elpošanas problēmas, pēc jebkuras Apexxnar devas;
- ir smaga slimība vai stiprs drudzis. Tomēr viegls drudzis vai augšējo elpceļu infekcija (piemēram, saaukstēšanās) pati par sevi nav iemesls vakcinācijas atlikšanai;

- ir ar asiņošanu saistītas problēmas vai ātri rodas zilumi;
- ir novājināta imūnā sistēma (piemēram, HIV infekcijas dēļ); Jūs varat negūt maksimālu labumu no Apexxnar.

Tāpat kā jebkura vakcīna, Apexxnar neaizsargās visus vakcinētos cilvēkus.

Citas zāles/vakcīnas un Apexxnar

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, vai nesen saņemtām citām vakcīnām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šīs vakcīnas saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Apexxnar neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības, kas minētas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”, var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Apexxnar satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā Apexxnar tiek ievadīts

Ārsts vai medmāsa injicēs ieteikto vakcīnas devu (0,5 ml) Jūsu rokā.

Jums ir jāsaņem 1 injekcija.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums agrāk ir ievadīta pneimokoku vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Apexxnar lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas vakcīnas, Apexxnar var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja novērojat šādas nopietnas blakusparādības (skatīt arī 2. punktu):

sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (tūska), elpas trūkums (aizdusa), sēkšana (bronhu spazmas) – tās var būt pazīmes smagai alerģiskai reakcijai, piemēram, anafilaksei, tajā skaitā šokam.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 vakcīnu devām

- Galvassāpes.
- Sāpes locītavās un muskuļos.
- Sāpes/jutīgums injekcijas vietā un nogurums.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 vakcīnu devām

- Pietūkums injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā un drudzis.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 vakcīnu devām

- Caureja, slikta dūša un vemšana.
- Sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums un izsitumi, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas grūtības (angioedēma).
- Nieze injekcijas vietā, pietūkuši kakla, padušu vai cirkšņu limfmezgli (limfadenopātija), nātrene injekcijas vietā un drebuļi.

Lietojot Prevenar 13, tika novērotas šādas blakusparādības, un tās varētu novērot arī, lietojot Apexxnar:

- Niezoši, sarkani, plankumaini izsitumi (daudzformu eritēma).
- Kairinājums injekcijas vietā.
- Samazināta ēstgriba.
- Rokas kustīguma ierobežojumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Apexxnar

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Apexxnar jālieto pēc iespējas ātrāk pēc izņemšanas no ledusskapja.

Nesasadēt. Iznīciniet vakcīnu, ja tā ir sasaldēta.

Stabilitātes dati liecina, ka vakcīna ir stabila 96 stundas, uzglabājot 8 °C līdz 25 °C temperatūrā, vai 72 stundas, uzglabājot 0 °C līdz 2 °C temperatūrā. Šī laika perioda beigās Apexxnar jāizlieto vai jāiznīcina. Šie dati paredzēti, lai sniegtu norādījumus veselības aprūpes speciālistiem tikai īslaicīgas temperatūras novirzes gadījumā.

Pilnšļirces ledusskapī jāuzglabā horizontāli, lai samazinātu atkārtotas suspendēšanas laiku.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Apexxnar satur

Aktīvās vielas ir polisaharīdu CRM₁₉₇ konjugāti, kas sastāv no:

- 2,2 mikrogramiem polisaharīdu 1., 3., 4., 5., 6A., 7F., 8., 9V., 10A., 11A., 12F., 14., 15B., 18C., 19A., 19F., 22F., 23F. un 33F. serotipiem;
- 4,4 mikrogramiem polisaharīdu 6B. serotipam.

Viena deva (0,5 ml) satur aptuveni 51 mikrogramu CRM₁₉₇ nesējproteīna, kas adsorbēts uz alumīnija fosfāta (0,125 mg alumīnija).

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Apexxnar ārējais izskats un iepakojums

Vakcīna ir balta suspensija injekcijām, kas tiek piegādāta vienas devas pilnšļircē (0,5 ml). Tā ir pieejama iepakojumos pa 1 un 10, ar adatām vai bez tām, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 5 iepakojumus ar 10 pilnšļircēm, ar adatām vai bez tām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs, kas atbild par sērijas izlaidi:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
2870 Puurs
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: + 36 1 488 37 00

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ.: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

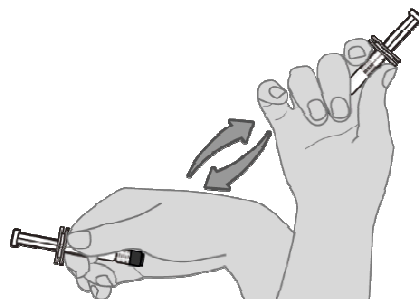
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāšanas laikā var novērot baltas nogulsnes un dzidru virsslāni. Tā nav bojājuma pazīme. Pilnšļirces jāuzglabā horizontāli, lai samazinātu atkārtotas suspendēšanas laiku.

Sagatavošanās ievadīšanai

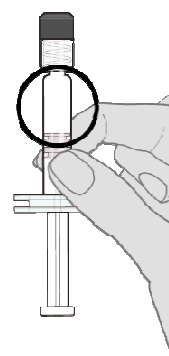
1. darbība. Vakcīnas atkārtota suspendēšana

Turiet pilnšļirci horizontāli starp īkšķi un rādītājpirkstu un enerģiski kratiet, līdz šļirces saturs ir viendabīga balta suspensija. Nelietojiet vakcīnu, ja to nevar atkārtoti suspendēt.



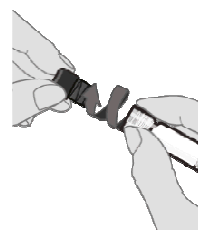
2. darbība. Vizuālā pārbaude

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai vakcīnā nav lielu daļiņu un vai nav mainījies krāsa. Nelietot, ja konstatētas lielas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Ja vakcīna nav viendabīga balta suspensija, atkārtojiet 1. un 2. darbību.



3. darbība. Noņemiet šļirces uzgali

Noņemiet šļirces uzgali no *Luer* tipa adaptera, lēnām griežot uzgali pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam, vienlaikus turot *Luer* tipa adapteri.



Piezīme. Jāuzmanās, lai izstieptais virzuļa kāts netiktu nospiests, noņemot pilnšļirces uzgali.

4. darbība. Uzlieciet sterilu adatu

Uzlieciet pilnšļircei adatu, kas piemērota intramuskulārai ievadīšanai, turot *Luer* tipa adapteri un griežot adatu pulksteņrādītāju kustības virzienā.

Ievadiet visu devu.

Apexxnar ir paredzēts tikai intramuskulārai lietošanai.

Apexxnar nedrīkst sajaukt ar citām vakcīnām vienā šļircē.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.