

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAPVAXIVE roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (21-walentna)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 8 ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9N ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 10A ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 11A ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 12F ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 15A ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy z deOAc15B (de-O-acetylowany serotyp 15B) ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 16F ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 17F ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 20A ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 22F ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23A ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23B ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 24F ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 31 ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 33F ¹	4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 35B ¹	4 µg

¹Skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ jest nietoksycznym zmutowanym toksoidem błoniczym (pochodzącym ze szczepu C7 *Corynebacterium diphtheriae*) uzyskiwanym z zastosowaniem technologii rekombinacji w komórkach bakterii *Pseudomonas fluorescens*.

1 dawka (0,5 ml) zawiera około 65 µg białka nośnikowego CRM₁₉₇.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 dawka (0,5 ml) zawiera 0,5 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).
Szczepionka jest bezbarwnym, przezroczystym do opalizującego roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka CAPVAXIVE jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

Informacje dotyczące ochrony przeciw określonym serotypom pneumokokowym, patrz punkty 4.4 i 5.1.

Zastosowanie szczepionki CAPVAXIVE powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku 18 lat i starsze
1 dawka (0,5 ml).

Nie określono konieczności ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki CAPVAXIVE.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki CAPVAXIVE u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Szczepionkę CAPVAXIVE należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym. Szczepionkę tę należy podawać najlepiej w mięsień naramienny górnej części ramienia u osób dorosłych, z zachowaniem ostrożności, aby nie wstrzykiwać jej w nerwy i naczynia krwionośne lub ich okolice.

Instrukcja dotycząca przygotowywania szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, w tym toksoid błoniczy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Anafilaksja

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach należy zawsze zapewnić nadzór nad pacjentem oraz szybki dostęp do właściwego leczenia na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Choroba współistniejąca

Szczepienie należy odroczyć u osób z ostrą, ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub z ostrym zakażeniem. Występowanie łagodnego zakażenia i (lub) gorączki o niskim stopniu nasilenia nie powinno prowadzić do odroczenia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leki przeciwzakrzepowe, osobom z małopłytkowością lub jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia krwi (takimi jak hemofilia), ponieważ u tych osób po podaniu domięśniowym może wystąpić krwawienie lub zasinienie.

Reakcje związane z lękiem

Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić w związku ze szczepieniem jako odpowiedź na wkłucie igły. Reakcje związane ze stresem są krótkotrwałe i ustępują samoistnie. Ważne jest, aby podjąć środki ostrożności, aby uniknąć obrażeń spowodowanych omdleniem.

Osoby z obniżoną odpornością

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki CAPVAXIVE u osób z obniżoną odpornością nie są dostępne. Szczepienie należy rozważać indywidualnie.

Na podstawie doświadczeń ze szczepionkami przeciw pneumokokom, osoby z obniżoną odpornością, w tym osoby otrzymujące leczenie immunosupresyjne, mogą mieć zmniejszoną odpowiedź immunologiczną na szczepionkę CAPVAXIVE.

Ochrona

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, uodparnianie szczepionką CAPVAXIVE może nie zapewnić ochrony wszystkim osobom zaszczepionym. Szczepionka CAPVAXIVE chroni wyłącznie przed serotypami *Streptococcus pneumoniae* zawartymi w szczepionce oraz reagującym krzyżowo serotypem 15B (patrz punkty 2 i 5.1).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 20

Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbatu 20 w każdej dawce. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Różne szczepionki podawane w postaci wstrzyknięcia należy zawsze podawać w różne miejsca wstrzyknięcia.

Szczepionka CAPVAXIVE może być podawana jednocześnie z czterowalentną szczepionką przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana). Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki CAPVAXIVE ze szczepionkami innymi niż szczepionki przeciw grypie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki CAPVAXIVE u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Podawanie szczepionki CAPVAXIVE w okresie ciąży należy rozważać tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka CAPVAXIVE przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu szczepionki CAPVAXIVE na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach prowadzone u samic szczurów nie wskazują na szkodliwy wpływ (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka CAPVAXIVE nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, niektóre działania wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po zaszczepieniu szczepionką CAPVAXIVE u osób w wieku 18 lat i starszych były spodziewane. Ogółem, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (52,9%), zmęczenie (25,3%), ból głowy (17,7%) i ból mięśni (10,4%).

Większość miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych u osób, które otrzymały szczepionkę CAPVAXIVE, miała charakter łagodny lub umiarkowany (w zależności od nasilenia lub wielkości) i trwała krótko (≤ 3 dni); ciężkie reakcje (określane jako zdarzenie uniemożliwiające wykonywanie zwykłych codziennych czynności lub wielkość > 10 cm) wystąpiły u $\leq 1,0\%$ osób dorosłych (patrz tabela 1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile nie zaznaczono inaczej, kategorie częstości występowania opierają się na bezpieczeństwie stosowania szczepionki CAPVAXIVE ocenionym w 6 badaniach klinicznych przeprowadzonych w Amerykach, Europie, regionie Azji i Pacyfiku oraz Afryce, w których wzięło udział 4914 osób w wieku ≥ 18 lat; ze stabilnymi chorobami współistniejącymi lub bez nich.

Działania niepożądane zgłoszone dla wszystkich grup wiekowych wymieniono w tym punkcie według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania oraz nasileniem. Częstości występowania są określone następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Tabela zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości, w tym skurcz oskrzeli	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni*	Często
	Ból stawów	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie	Bardzo często
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia* Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia* Gorączka	Często
	Świąd skóry w miejscu wstrzyknięcia Dreszcze Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często

* bardzo często u osób w wieku od 18 do 49 lat

Inne specjalne grupy pacjentów

Bezpieczeństwo stosowania u osób w wieku 65 lat i starszych

U osób w wieku 75 lat i starszych obserwowano mniejszą częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do uczestników w wieku od 65 do 74 lat. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w przypadku innych zdarzeń niepożądanych u uczestników w wieku od 65 do 74 lat i w wieku 75 lat i starszych, którzy otrzymali szczepionkę CAPVAXIVE.

Bezpieczeństwo stosowania u osób dorosłych żyjących z wirusem HIV

Profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki CAPVAXIVE u osób dorosłych żyjących z wirusem HIV był zasadniczo porównywalny z profilem bezpieczeństwa stosowania 15-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV15), a następnie podawanej 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom (PPSV23, patrz punkt 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania u osób dorosłych ze zwiększonym ryzykiem występowania choroby pneumokokowej

Dodatkowe badanie, protokół 008, zostało przeprowadzone w celu oceny szczepionki CAPVAXIVE u osób dorosłych w wieku od 18 do 64 lat, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom, z jedną lub więcej wybranych chorób przewlekłych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko występowania choroby pneumokokowej (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki CAPVAXIVE był zasadniczo porównywalny do szczepionki PCV15

podawanej w schemacie z PPSV23 i na ogół podobny do profilu obserwowanego w badaniach podstawowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie szczepionki CAPVAXIVE jest mało prawdopodobne, ponieważ jest dostępna w postaci ampulko-strzykawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki pneumokokowe, kod ATC: J07AL02

Mechanizm działania

Szczepionka CAPVAXIVE zawiera 21 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych należących do gatunku *Streptococcus pneumoniae* (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B), o których wiadomo, że przyczyniają się do patogenności pneumokoków u osób dorosłych. Każdy serotyp aktywowanego polisacharydu jest oddzielnie skoniugowany z białkiem nośnikowym (CRM₁₉₇) i wywołuje wytwarzanie przeciwciał, które wzmacniają opsonizację, fagocytozę oraz zabijanie pneumokoków, w celu ochrony przed chorobą pneumokokową. Szczepionka CAPVAXIVE wywołuje odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T. Swoiste dla białka nośnikowego limfocyty pomocnicze T wzmacniają swoistość, funkcjonalność i dojrzewanie limfocytów B swoistych dla serotypu.

Odpowiedzi immunologiczne po naturalnej ekspozycji na *Streptococcus pneumoniae* lub po szczepieniu przeciw pneumokokom można określić poprzez ocenę odpowiedzi w zakresie aktywności opsonofagocytarnej (ang. OPA, opsonophagocytic activity), czyli oceny funkcjonalnych przeciwciał zdolnych do opsonizacji polisacharydów otoczkowych pneumokoków celem prezentacji ich komórkom fagocytarnym, pochłonięcia, a następnie uśmiercenia. Odpowiedzi OPA uważane są za ważny immunologiczny zastępczy wskaźnik ochrony przed chorobą pneumokokową u osób dorosłych. Konkretnie wartości progowe korelujące z ochroną u osób dorosłych nie zostały określone. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy odpowiedziami OPA a odpowiedziami immunoglobuliny G (IgG) przeciw polisacharydom otoczkowym.

Swoiste dla serotypu odpowiedzi immunologiczne (OPA i IgG) dla 21 serotypów zawartych w szczepionce CAPVAXIVE oraz wykazujące reaktywność krzyżową serotypu 15B zmierzono przy użyciu zwalidowanego multipleksowego testu aktywności opsonofagocytarnej (ang. MOPA, multiplexed opsonophagocytic assay) oraz testu elektrochemiluminescencji pneumokoków (ang. Pn ECL, pneumococcal electrochemiluminescence). Serotyp 15C reprezentuje odpowiedź immunologiczną na polisacharyd deOAc15B, ponieważ budowy cząsteczek deOAc15B i 15C są podobne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doświadczenie w badaniach klinicznych u osób w wieku 18 lat i starszych

W sześciu badaniach klinicznych fazy 3 (Protokół 003, Protokół 004, Protokół 005, Protokół 006, Protokół 007 i Protokół 010) przeprowadzonych w Amerykach, Europie, regionie Azji i Pacyfiku oraz Afryce oceniono immunogenność szczepionki CAPVAXIVE u 8369 osób w wieku 18 lat i starszych, spośród których 5450 otrzymało szczepionkę CAPVAXIVE. Wśród uczestników włączonych do badań fazy 3 znajdowały się osoby dorosłe z różnych grup wiekowych; około 32% było w wieku od 18 do 49 lat, 32% od 50 do 64 lat, 29% od 65 do 74 lat i 8% w wieku 75 lat i starszych. Spośród osób zaszczepionych, 14% otrzymało wcześniej inne szczepionki przeciw pneumokokom, u 33% występowały czynniki ryzyka choroby pneumokokowej (np. alkoholizm, przewlekła choroba serca, przewlekła choroba wątroby, przewlekła choroba płuc, w tym astma, cukrzyca, zaburzenia nerek, palenie tytoniu), a około 4% było osobami dorosłymi żyjącymi z wirusem HIV, co wiąże się z wysokim ryzykiem choroby pneumokokowej.

W każdym badaniu immunogenność oceniono na podstawie swoistych dla serotypu odpowiedzi w teście OPA i IgG 1 miesiąc po zaszczepieniu.

Badania kliniczne prowadzone z udziałem osób dorosłych, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom

Skuteczność szczepionki CAPVAXIVE przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej i pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób dorosłych oceniono na podstawie porównania immunogenności z zarejestrowaną szczepionką przeciw pneumokokom (20-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom (PCV20) oraz PPSV23).

Protokół 003

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 2362 osoby w wieku 50 lat i starsze, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom, przydzielono losowo do grup otrzymujących albo szczepionkę CAPVAXIVE, albo PCV20. Odpowiedź immunologiczna oceniona na podstawie stosunku wartości średniej geometrycznej miana (ang. GMT, geometric mean titre) (CAPVAXIVE/PCV20) została przedstawiona w tabeli 2.

Szczepionka CAPVAXIVE spełniła wstępnie zdefiniowane kryterium statystyczne co najmniej równoważności w porównaniu ze szczepionką PCV20 wobec 10 serotypów zawartych w obu szczepionkach, ocenione na podstawie stosunku wartości średniej geometrycznej miana (GMT) (CAPVAXIVE/PCV20), gdzie kryterium dotyczące co najmniej równoważności było spełnione, jeśli dolne granice dwustronnego 95% przedziału ufności (ang. CI, Confidence Interval) wynosiły $> 0,5$. Szczepionka CAPVAXIVE spełniła wstępnie zdefiniowane kryterium nadrzędności względem szczepionki PCV20 wobec wszystkich oprócz jednego (15C) z 11 dodatkowych serotypów znajdujących się w szczepionce CAPVAXIVE, ocenione na podstawie stosunku wartości GMT (CAPVAXIVE/PCV20), gdzie statystyczne kryterium nadrzędności było spełnione, jeśli dolne granice dwustronnego 95% CI wynosiły $> 2,0$ (patrz tabela 2).

Tabela 2: Swoiste dla serotypu wartości GMT w teście OPA u osób w wieku ≥ 50 lat, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom (Protokół 003)

Serotyp pneumokokowy	CAPVAXIVE (N=1179)		PCV20 (N=1177)		Stosunek wartości GMT* (CAPVAXIVE/PCV20) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10 wspólnych serotypów [†]					
3	1154	274,0	1161	176,7	1,55 (1,40; 1,72)
6A	1148	2302,0	1153	2972,5	0,77 (0,68; 0,88)
7F	1152	3637,4	1158	3429,9	1,06 (0,95; 1,18)
8	1155	2501,3	1158	1 811,1	1,38 (1,25; 1,53)
10A	1161	3893,4	1159	4678,0	0,83 (0,75; 0,93)
11A	1145	3232,6	1150	2092,8	1,54 (1,39; 1,72)
12F	1160	2641,2	1161	2499,6	1,06 (0,92; 1,21)
19A	1159	2136,1	1162	2817,8	0,76 (0,69; 0,84)
22F	1147	3874,5	1154	4770,1	0,81 (0,72; 0,92)
33F	1154	13 558,9	1157	11 742,1	1,15 (1,01; 1,32)
11 dodatkowych serotypów w szczepionce CAPVAXIVE [‡]					
9N	1147	7470,7	1150	1640,4	4,55 (4,12; 5,04)
15A	1107	5237,2	1102	1589,0	3,30 (2,91; 3,74)
15C	1153	4216,2	1158	2072,3	2,03 (1,77; 2,34)
16F	1151	4868,2	1153	846,3	5,75 (5,16; 6,41)
17F	1148	7764,9	1156	460,4	16,86 (14,90; 19,09)
20A	1161	6099,2	1155	631,1	9,66 (8,66; 10,79)
23A	1132	3737,2	1104	461,5	8,10 (6,86; 9,55)
23B	1160	1082,5	1160	107,3	10,09 (8,48; 12,00)
24F	1153	2728,6	1130	70,5	38,71 (33,87; 44,25)
31	1153	3132,5	1154	144,4	21,69 (18,68; 25,18)
35B	1153	8527,8	1159	1383,0	6,17 (5,59; 6,80)
Serotyp związany z reaktywnością krzyżową					
15B	1140	4400,6	1141	4640,0	0,95 (0,84; 1,07)

* Wartości GMT, stosunek wartości GMT i 95% CI określono na podstawie modelu ograniczonej analizy danych wzdluznych.

[†] Kryterium dotyczące co najmniej równoważności było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (CAPVAXIVE/PCV20) wynosiła $> 0,5$.

[‡] Kryterium nadrzędności było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (CAPVAXIVE/PCV20) wynosiła $> 2,0$.

N=liczba osób poddanych randomizacji i zaszczepionych, n=liczba osób objętych analizą.

Szczepionka CAPVAXIVE spełniła kryterium nadrzędności w porównaniu do szczepionki PCV20 wobec 10 z 11 dodatkowych serotypów (oprócz 15C) znajdujących się w szczepionce CAPVAXIVE, ocenione na podstawie odsetka osób, które osiągnęły ≥ 4 -krotne zwiększenie odpowiedzi OPA w ciągu 1 miesiąca po zaszczepieniu w porównaniu z odpowiedzią przed szczepieniem. Kryterium nadrzędności zdefiniowano jako różnicę między szczepionką CAPVAXIVE a PCV20 wynoszącą > 10 punktów procentowych.

Porównanie immunogenności u osób w wieku od 18 do 49 lat, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby osoby w wieku od 18 do 49 lat, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grup otrzymujących szczepionkę CAPVAXIVE (N=200) lub PCV20 (N=100). Grupę osób w wieku od 18 do 49 lat, które otrzymały szczepionkę CAPVAXIVE (N=200) porównano z grupą osób w wieku od 50 do 64 lat (N=589), które również otrzymały CAPVAXIVE w celu oceny odpowiedzi OPA.

Porównanie swoistych dla serotypu odpowiedzi immunologicznych po zastosowaniu szczepionki CAPVAXIVE zakończyło się powodzeniem dla każdego z 21 serotypów szczepionki u osób w wieku od 18 do 49 lat w odniesieniu do osób w wieku od 50 do 64 lat, ponieważ dolna granica dwustronnego 95% CI stosunku wartości GMT dla każdego serotypu wynosiła $> 0,5$ (patrz tabela 3).

Tabela 3: Porównanie swoistych dla serotypu wartości GMT w teście OPA u osób w wieku 18-49 lat i w wieku 50-64 lat, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom, a które otrzymały szczepionkę CAPVAXIVE (Protokół 003)

Serotyp pneumokokowy	18-49 lat (N=200)		50-64 lat (N=589)		Stosunek wartości GMT*† (18-49 lat/50-64 lat) (95% CI)*
	n	GMT	n	GMT	
3	194	308,6	572	282,7	1,09 (0,90; 1,33)
6A	196	5289,6	569	2572,9	2,06 (1,61; 2,62)
7F	198	6447,2	571	4278,8	1,51 (1,23; 1,84)
8	197	4516,0	571	3004,7	1,50 (1,26; 1,79)
9N	197	17 283,2	570	8791,4	1,97 (1,59; 2,43)
10A	197	6808,1	575	4382,6	1,55 (1,26; 1,92)
11A	196	5871,6	564	3785,8	1,55 (1,26; 1,91)
12F	196	6150,4	574	3561,2	1,73 (1,37; 2,17)
15A	184	11 319,2	550	5901,2	1,92 (1,55; 2,37)
15C	195	10 194,0	570	5708,0	1,79 (1,36; 2,35)
16F	193	8877,0	571	5720,0	1,55 (1,26; 1,91)
17F	194	16 070,6	568	10 068,0	1,60 (1,26; 2,02)
19A	198	2773,2	574	2374,6	1,17 (0,97; 1,40)
20A	197	13 150,0	575	7562,7	1,74 (1,39; 2,18)
22F	198	9299,6	568	4683,6	1,99 (1,58; 2,49)
23A	192	8848,7	561	4739,5	1,87 (1,43; 2,44)
23B	198	2140,1	575	1420,9	1,51 (1,11; 2,04)
24F	197	4137,6	570	3047,2	1,36 (1,10; 1,67)
31	195	8005,6	570	3820,7	2,10 (1,63; 2,69)
33F	197	34 805,5	570	17 607,4	1,98 (1,52; 2,57)
35B	198	13 933,4	573	9053,9	1,54 (1,26; 1,87)

* Wartości GMT, stosunek wartości GMT i 95% CI określono na podstawie modelu analizy danych wzdluznych.

† Wniosek o wynikach porównania immunogenności ustalono na podstawie dolnej granicy 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (18-49 lat/50-64 lat) wynoszącego $> 0,5$.

N=liczba osób poddanych randomizacji i zaszczepionych, n=liczba osób objętych analizą.

Protokół 010

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 1484 osoby w wieku 50 lat i starsze, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom, przydzielono losowo do grup otrzymujących albo szczepionkę CAPVAXIVE, albo PPSV23; 46% uczestników było w wieku od 50 do 64 lat, 54% w wieku 65 lat i starszych, a 10% było w wieku 75 lat i starszych. Odpowiedź immunologiczna oceniona na podstawie stosunku wartości GMT (CAPVAXIVE/PPSV23) została przedstawiona w tabeli 4.

Szczepionka CAPVAXIVE spełniła wstępnie zdefiniowane kryterium statystyczne co najmniej równoważności w porównaniu do szczepionki PPSV23 wobec 12 serotypów zawartych w obu szczepionkach, ocenione na podstawie stosunku wartości GMT (CAPVAXIVE/PPSV23), gdzie kryterium dotyczące co najmniej równoważności było spełnione, jeśli dolne granice dwustronnego 95% przedziału ufności (CI) wynosiły $> 0,5$. Szczepionka CAPVAXIVE spełniła wstępnie zdefiniowane kryterium nadrzędności w porównaniu do szczepionki PPSV23 wobec 9 dodatkowych serotypów znajdujących się w szczepionce CAPVAXIVE, ocenione na podstawie stosunku wartości GMT (CAPVAXIVE/PPSV23), gdzie statystyczne kryterium nadrzędności było spełnione, jeśli dolne

granice dwustronnego 95% CI wynosiły > 2,0 (patrz tabela 4).

Tabela 4: Swoiste dla serotypu wartości GMT w teście OPA u osób w wieku ≥ 50 lat, które nie były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom (Protokół 010)

Serotyp pneumokokowy	CAPVAXIVE (N=739)		PPSV23 (N=741)		Stosunek wartości GMT* (CAPVAXIVE/PPSV23) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 wspólnych serotypów [†]					
3	725	230,4	729	211,5	1,09 (0,96; 1,23)
7F	729	4876,7	732	3314,6	1,47 (1,29; 1,68)
8	730	3379,6	733	2882,1	1,17 (1,04; 1,32)
9N	728	7346,6	729	6545,9	1,12 (1,00; 1,26)
10A	725	4382,9	726	2818,7	1,55 (1,37; 1,77)
11A	728	3711,1	729	1809,7	2,05 (1,82; 2,31)
12F	728	3031,8	732	1854,9	1,63 (1,40; 1,90)
17F	722	8215,7	730	4060,5	2,02 (1,77; 2,31)
19A	731	2670,0	732	1879,9	1,42 (1,26; 1,60)
20A	730	6966,1	733	4208,4	1,66 (1,46; 1,88)
22F	725	4724,1	728	3084,9	1,53 (1,34; 1,75)
33F	727	15 497,3	731	17 483,0	0,89 (0,76; 1,04)
9 dodatkowych serotypów w szczepionce CAPVAXIVE [‡]					
6A	729	3193,9	730	964,0	3,31 (2,84; 3,87)
15A	715	6746,5	703	1462,1	4,61 (3,99; 5,33)
15C	729	7604,8	730	2605,0	2,92 (2,50; 3,42)
16F	726	6675,4	723	1482,2	4,50 (3,99; 5,09)
23A	711	4804,2	690	837,2	5,74 (4,81; 6,85)
23B	730	2252,6	726	137,2	16,42 (13,46; 20,03)
24F	723	4568,0	705	1346,7	3,39 (2,97; 3,87)
31	730	5040,7	731	423,9	11,89 (10,16; 13,91)
35B	728	10 707,5	732	1735,0	6,17 (5,54; 6,87)
Serotyp związany z reaktywnością krzyżową					
15B	716	5157,3	727	3243,2	1,59 (1,37; 1,85)

* Wartości GMT, stosunek wartości GMT oraz 95% CI określono na podstawie modelu ograniczonej analizy danych wzdluznych.

[†] Kryterium dotyczące co najmniej równoważności było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (CAPVAXIVE/PPSV23) wynosiła > 0,5.

[‡] Kryterium nadrzędności było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (CAPVAXIVE/PPSV23) wynosiła > 2,0.

N=liczba osób zrandomizowanych i zaszczepionych, n=liczba osób objętych analizą.

Szczepionka CAPVAXIVE spełniła kryterium nadrzędności w porównaniu do szczepionki PPSV23 wobec 8 z 9 dodatkowych serotypów (oprócz 15C) znajdujących się w szczepionce CAPVAXIVE, ocenione na podstawie odsetka osób, które osiągnęły ≥ 4-krotne zwiększenie odpowiedzi OPA w ciągu 1 miesiąca po zaszczepieniu w porównaniu z odpowiedzią przed szczepieniem. Kryterium nadrzędności zdefiniowano jako różnicę między szczepionką CAPVAXIVE a PPSV23 wynoszącą > 10 punktów procentowych.

Badania kliniczne prowadzone z udziałem osób dorosłych, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw pneumokokom

Protokół 006

Opisowe badanie fazy 3, do którego włączono osoby w wieku ≥ 50 lat, które były wcześniej zaszczepione innymi szczepionkami przeciw pneumokokom co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania. Uczestników przydzielono losowo do grup otrzymujących szczepionkę CAPVAXIVE albo inną szczepionkę przeciw pneumokokom.

We wszystkich trzech kohortach, według oceny swoistych dla serotypu wartości GMT w teście OPA, wykazano, że szczepionka CAPVAXIVE była immunogenna dla wszystkich 21 serotypów w niej zawartych. Wartości GMT w teście OPA były zasadniczo porównywalne między dwiema

zaszczepionymi grupami wobec serotypów wspólnych i wyższe w grupie zaszczipionej szczepionką CAPVAXIVE wobec serotypów dodatkowych, zawartych tylko w szczepionce CAPVAXIVE.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby dorosłe żyjące z wirusem HIV

Protokół 007

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 313 osób dorosłych żyjących z wirusem HIV, wcześniej zaszczipionych lub nieszczipionych przeciw pneumokokom, przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących albo szczepionkę CAPVAXIVE, a następnie 8 tygodni później placebo, albo szczepionkę PCV15, a następnie 8 tygodni później PPSV23 (PCV15+PPSV23). W momencie badań przesiewowych spośród zaszczipionych uczestników u 6,7% liczba limfocytów T CD4+ wynosiła od ≥ 50 do < 350 komórek/ μl , u 18,6% wynosiła od ≥ 350 do < 500 komórek/ μl , a u 74,7% wynosiła ≥ 500 komórek/ μl ; u 83% wiremia HIV była niewykrywalna (< 20 kopii/ml).

Według oceny swoistych dla serotypu wartości GMT w teście OPA 1 miesiąc po zaszczipieniu szczepionką CAPVAXIVE wykazano, że szczepionka CAPVAXIVE była immunogenna dla wszystkich 21 serotypów w niej zawartych. Szczepionka CAPVAXIVE wywołała odpowiedzi immunologiczne, które były zasadniczo porównywalne z odpowiedzią na szczepienie PCV15+PPSV23 wobec 13 wspólnych serotypów i wyższe wobec 8 serotypów obecnych dodatkowo w szczepionce CAPVAXIVE, zgodnie z oceną wartości GMT w teście OPA 1 miesiąc po zaszczipieniu szczepionką CAPVAXIVE i 1 miesiąc po zaszczipieniu PCV15+PPSV23.

Osoby dorosłe ze zwiększonym ryzykiem występowania choroby pneumokokowej

Protokół 008

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 518 osób w wieku od 18 do 64 lat z jedną lub więcej wybranych chorób przewlekłych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko choroby pneumokokowej (cukrzyca, przewlekła choroba serca, przewlekła choroba nerek, przewlekła choroba wątroby lub przewlekła choroba płuc) przydzielono losowo w stosunku 3:1 do grup otrzymujących albo szczepionkę CAPVAXIVE, a następnie 8 tygodni później placebo, albo szczepionkę PCV15, a następnie 8 tygodni później PPSV23 (PCV15+PPSV23). Uczestnicy badania nie otrzymali wcześniej żadnych szczepionek przeciw pneumokokom poza standardowymi szczepionkami PCV podawanymi w okresie dziecięcym.

Według oceny swoistych dla serotypu wartości GMT w teście OPA 1 miesiąc po zaszczipieniu szczepionką CAPVAXIVE wykazano, że szczepionka CAPVAXIVE była immunogenna dla wszystkich 21 serotypów w niej zawartych. Szczepionka CAPVAXIVE wywołała odpowiedzi immunologiczne, które były zasadniczo porównywalne z odpowiedzią na szczepienie PCV15+PPSV23 wobec 13 wspólnych serotypów i wyższe wobec 8 serotypów unikalnych dla szczepionki CAPVAXIVE, ocenione na podstawie wartości GMT w teście OPA 1 miesiąc po zaszczipieniu szczepionką CAPVAXIVE i 1 miesiąc po zaszczipieniu PCV15+PPSV23.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań szczepionki CAPVAXIVE w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu chorobie wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek (NaCl)
Histydyna
Polisorbat 20 (E432)
Kwas solny (HCl; do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tej szczepionki z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki szczepionkę CAPVAXIVE należy podać tak szybko, jak to możliwe.

Badania stabilności wskazują, że szczepionka CAPVAXIVE zachowuje stabilność w temperaturze do 25°C przez 96 godzin. Pod koniec tego okresu szczepionkę CAPVAXIVE należy zużyć lub wyrzucić. Dane te mają służyć jako wskazówka dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w przypadku tymczasowych wahań temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w jednodawkowej ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (guma bromobutyłowa) i z wieczkiem (guma styrenowo-butadienowa lub izoprenowo-bromobutyłowa).

Opakowania zawierają 1 ampułko-strzykawkę lub 10 ampułko-strzykawek, bez igieł, z 1 oddzielną igłą lub 2 oddzielnymi igłami na ampułko-strzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci.
- Przed podaniem należy obejrzeć roztwór, aby sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Szczepionkę należy wyrzucić, jeśli obecne są w niej cząstki stałe i (lub) wystąpiła zmiana barwy.

- Należy nałożyć igłę z łącznikiem typu Luer lock, obracając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, gdy igła zostanie stabilnie zamocowana na strzykawce.
- Szczepionkę CAPVAXIVE należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym. Szczepionkę tę należy podawać najlepiej w mięsień naramienny górnej części ramienia u osób dorosłych, z zachowaniem ostrożności, aby nie wstrzykiwać jej w nerwy i naczynia krwionośne lub ich okolice.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1913/001
EU/1/25/1913/002
EU/1/25/1913/003
EU/1/25/1913/004
EU/1/25/1913/005
EU/1/25/1913/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 marca 2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.