

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apexxnar suspensión inyectable en jeringa precargada  
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (20-valente, adsorbida)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

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

<sup>1</sup>Conjugado con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> (aproximadamente 51 µg por dosis)

<sup>2</sup>Adsorbido en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio por dosis)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

La vacuna es una suspensión homogénea blanca.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva y la neumonía causadas por *Streptococcus pneumoniae* en individuos de 18 años de edad y mayores.

Ver las secciones 4.4 y 5.1 para obtener información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.

Apexxnar se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Individuos de 18 años de edad y mayores*

Apexxnar se debe administrar como una dosis única a individuos de 18 años de edad y mayores.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Apexxnar.

No se dispone de datos sobre la vacunación secuencial con otras vacunas antineumocócicas o con una dosis de refuerzo para Apexxnar. Según la experiencia clínica con Prevenar 13 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 polisacáridos que también se encuentran en Apexxnar), si se considera adecuado el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (Pneumovax 23 [PPSV23]), primero se debe administrar Apexxnar (ver sección 5.1).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Apexxnar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

##### *Poblaciones especiales*

No hay datos de Apexxnar en poblaciones especiales.

La experiencia en estudios clínicos con Prevenar 13 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 polisacáridos que también se encuentran en Apexxnar) en adultos con mayor riesgo de infección neumocócica, ya sea en individuos inmunodeprimidos o después de un trasplante de médula ósea, es limitada (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Según estos datos, se recomendó la siguiente posología para Prevenar 13:

- Se recomendó a los individuos con mayor riesgo de tener una infección neumocócica (por ejemplo, individuos con anemia de células falciformes o infección por el VIH), incluidos aquellos previamente vacunados con 1 o más dosis de PPSV23, que recibieran al menos 1 dosis de Prevenar 13.
- En individuos con un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la pauta de inmunización recomendada con Prevenar 13 consistió en 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La pauta primaria consistió en 3 dosis; la primera dosis se administró de 3 a 6 meses después del TCMH y hubo un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomendó una dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis (ver sección 5.1).

Consulte también las secciones 4.4 y 5.1

#### Forma de administración

Solo por vía intramuscular.

Se debe administrar una dosis (0,5 ml) de Apexxnar por vía intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides, con cuidado para evitar la inyección en los nervios y vasos sanguíneos o cerca de ellos.

Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o al toxoide diftérico.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No inyecte Apexxnar por vía intravascular.

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado se deben registrar claramente.

#### Hipersensibilidad

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se debe disponer siempre de métodos adecuados para el tratamiento y la supervisión en caso de que se produzca una rara reacción anafiláctica posterior a la administración de la vacuna.

#### Enfermedad concomitante

Se debe posponer la vacunación en individuos que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, una infección leve, como un resfriado, no debería retrasar la vacunación.

#### Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

La vacuna se debe administrar con precaución en individuos con trombocitopenia o con un trastorno hemorrágico, ya que se puede producir una hemorragia tras la administración intramuscular.

El riesgo de hemorragia en pacientes con trastornos de la coagulación se debe evaluar cuidadosamente antes de la administración intramuscular de cualquier vacuna, y se debe considerar la administración subcutánea si el beneficio potencial supera claramente los riesgos.

#### Protección contra la enfermedad neumocócica

Apexxnar solo protege contra los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna y no protege contra otros microorganismos que causan enfermedades invasivas o neumonía. Al igual que con cualquier vacuna, es posible que Apexxnar no proteja de la enfermedad neumocócica invasiva o la neumonía a todos los individuos que reciben la vacuna. Para obtener la información epidemiológica más reciente en su país, consulte con el organismo nacional competente.

### Individuos inmunodeprimidos

No se dispone de datos de seguridad ni de inmunogenicidad de Apexxnar relativos a individuos en grupos inmunodeprimidos. La vacunación se debe considerar de forma individualizada.

Según la experiencia con las vacunas antineumocócicas, algunos individuos con alteraciones en la competencia inmunológica pueden tener respuestas inmunes reducidas a Apexxnar.

Los individuos con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de un tratamiento inmunosupresor, defecto genético, infección por el VIH u otras causas, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Los datos de seguridad e inmunogenicidad con Prevenar 13 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 polisacáridos que también se encuentran en Apexxnar) están disponibles para un número limitado de individuos con infección por el VIH o con un TCMH (ver las secciones 4.8 y 5.1).

En adultos de todos los grupos de edad estudiados, se cumplieron los criterios formales de no inferioridad, aunque se observaron títulos medios geométricos numéricamente más bajos con Apexxnar para la mayoría de los serotipos en comparación con Prevenar 13 (ver sección 5.1); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación para individuos inmunodeprimidos.

### Excipiente

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente “libre de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Apexxnar se puede administrar de forma concomitante con la vacuna frente a la gripe estacional (QIV; antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante). En sujetos con condiciones subyacentes asociadas con un alto riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica potencialmente mortal, se puede considerar separar las administraciones de QIV y Apexxnar (p. ej., aproximadamente 4 semanas). En un estudio aleatorizado, doble ciego (B7471004) en adultos de 65 años de edad y mayores, la respuesta inmune fue formalmente no-inferior; sin embargo, se observaron títulos numéricamente inferiores para todos los serotipos neumocócicos incluidos en Apexxnar cuando se administró concomitantemente con la vacuna frente a la gripe estacional (QIV, antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante) en comparación con cuando se administró Apexxnar sola. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Apexxnar se puede administrar de forma concomitante con la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados).

No hay datos relativos a la administración concomitante de Apexxnar con otras vacunas.

Siempre se deben administrar diferentes vacunas inyectables en diferentes lugares de inyección.

No mezcle Apexxnar con otras vacunas/medicamentos en la misma jeringa.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Apexxnar en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad reproductiva.

La administración de Apexxnar durante el embarazo solo se debe considerar cuando los beneficios potenciales superen cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si Apexxnar se excreta en la leche materna.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de Apexxnar sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de fertilidad femenina (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Apexxnar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

##### *Sujetos de 18 años de edad y mayores*

La seguridad de Apexxnar se evaluó en 4.552 sujetos de 18 años de edad y mayores en seis estudios clínicos (dos Fase 1, uno Fase 2 y tres Fase 3) y en 2.496 sujetos en los grupos de control.

En los estudios Fase 3, 4.263 sujetos recibieron Apexxnar. Estos incluyeron a 1.798 sujetos de 18 a 49 años de edad, 334 sujetos de 50 a 59 años de edad y 2.131 sujetos de 60 años de edad y mayores (1.138 tenían 65 años de edad y mayores). De los sujetos que recibieron Apexxnar en estudios Fase 3, 3.639 no habían recibido vacunas antineumocócicas, 253 habían recibido previamente Pneumovax 23 (vacuna antineumocócica polisacárida [23-valente]; PPSV23) ( $\geq 1$  a  $\leq 5$  años antes del reclutamiento), 246 habían recibido previamente sólo Prevenar 13 ( $\geq 6$  meses antes del reclutamiento) y 125 habían recibido previamente Prevenar 13 seguido de PPSV23 (administración de PPSV23  $\geq 1$  año antes del reclutamiento).

Los sujetos en el estudio Fase 3 B7471007 (Estudio Pivotal 1007) fueron evaluados para detectar la aparición de acontecimientos adversos durante 1 mes después de la vacunación y acontecimientos adversos graves durante 6 meses después de la vacunación. Este estudio incluyó 447 sujetos de 18 a 49 años de edad, 445 sujetos de 50 a 59 años de edad, 1.985 sujetos de 60 a 64 años de edad, 624 sujetos de 65 a 69 años de edad, 319 sujetos de 70 a 79 años de edad y 69 sujetos  $\geq 80$  años.

En los estudios 1007 y un estudio Fase 3 B7471008 (Estudio 1008 de Consistencia de Lotes), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en sujetos de 18 a 49 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (79,2 %), dolor muscular (62,9 %), fatiga (46,7 %), cefalea (36,7 %) y dolor articular (16,2 %). En el estudio 1007, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los sujetos de 50 a 59 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (72,5 %), dolor muscular (49,8 %), fatiga (39,3 %), cefalea (32,3 %) y dolor articular (15,4 %). En el estudio 1007, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los sujetos  $\geq 60$  años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (55,4 %), dolor muscular (39,1 %), fatiga (30,2 %), cefalea (21,5 %) y dolor articular (12,6 %). Estas fueron generalmente de intensidad leve o moderada y remitieron pocos días después de la vacunación.

El Estudio Fase 3 B7471006 (Estudio 1006) evaluó Apexxnar en sujetos  $\geq 65$  años de edad con vacunación antineumocócica previa variable (previamente PPSV23, previamente Prevenar 13 o previamente Prevenar 13 seguido de PPSV23). En este estudio, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los sujetos fueron similares en cuanto a frecuencia que aquellas descritas en los sujetos  $\geq 60$  años de edad en el Estudio 1007, con ligeramente mayor frecuencia de dolor en el lugar de la inyección (61,2 %) en sujetos que previamente habían recibido Prevenar 13 y dolor articular (16,8 %) en sujetos que previamente habían recibido Prevenar 13 seguido de PPSV23.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las tablas de reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos Fase 3 y en la experiencia poscomercialización.

#### *Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos*

Como Apexxnar contiene los mismos 13 polisacáridos capsulares específicos de serotipos conjugados y los mismos excipientes de vacuna que Prevenar 13, las reacciones adversas ya identificadas para Prevenar 13 se han adoptado para Apexxnar. La tabla 1 presenta las reacciones adversas notificadas en los estudios Fase 3 de Apexxnar, basadas en la frecuencia más alta entre las reacciones adversas, reacciones locales o acontecimientos sistémicos después de la vacunación en cualquier grupo de Apexxnar. En los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Apexxnar fue similar al de Prevenar 13. No se identificaron nuevas reacciones adversas en comparación con Prevenar 13.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en orden decreciente de frecuencia y gravedad. La frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos de Apexxnar**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad, que incluye edema facial, disnea, broncoespasmo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Disminución del apetito <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos gastrointestinales			Diarrea <sup>a</sup> Náuseas Vómitos <sup>a</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción <sup>a</sup> Angioedema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor articular Dolor muscular			

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos de Apexxnar**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor/sensibilidad en el lugar de la vacunación Fatiga	Induración/hinchazón en el lugar de la vacunación <sup>a</sup> Eritema en el lugar de la vacunación <sup>a</sup> Pirexia	Prurito en el lugar de la vacunación Linfadenopatía Urticaria en el lugar de la vacunación Escalofríos <sup>a</sup>	Limitación de los movimientos del brazo <sup>a</sup>

a. Acontecimiento notificado en los estudios clínicos con Prevenar 13 de forma muy frecuente ( $\geq 1/10$ ). No se notificaron disminución del apetito ni limitación de los movimientos del brazo en los estudios Fase 3 de Apexxnar en adultos, por lo que se desconoce la frecuencia.

### *Seguridad con la administración concomitante de vacunas en adultos*

Cuando se administró Apexxnar a adultos  $\geq 65$  años de edad junto con la tercera dosis (refuerzo) de una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados), el perfil de tolerabilidad generalmente se asemejaba al de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados) administrada sola. Hubo algunas diferencias en el perfil de seguridad en comparación con la administración de Apexxnar sola. En el estudio Fase 3 B7471026 (Estudio 1026), la pirexia (13,0 %) y los escalofríos (26,5 %) se notificaron como “muy frecuentes” con la administración concomitante. También hubo un caso de mareo (0,5 %) en el grupo de administración concomitante.

### *Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización*

La tabla 2 incluye acontecimientos adversos que se han notificado espontáneamente durante el uso poscomercialización de Prevenar 13 y que también pueden observarse con Apexxnar. La experiencia de seguridad poscomercialización de Prevenar 13 es pertinente para Apexxnar, ya que Apexxnar contiene todos los componentes (polisacáridos conjugados y excipientes) de Prevenar 13. Estos acontecimientos fueron notificados voluntariamente por una población de tamaño incierto. Por lo tanto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer, para todos los acontecimientos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

**Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización de Prevenar 13**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido el choque anafiláctico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema multiforme
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dermatitis en el lugar de la vacunación

Acontecimientos notificados espontáneamente en la experiencia poscomercialización de Prevenar 13; por lo que las frecuencias no pudieron estimarse a partir de los datos disponibles y se consideran desconocidas.

### Información adicional en poblaciones especiales en estudios con Prevenar 13

Los sujetos  $\geq 18$  años de edad con infección por el VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la tabla 1, con excepción de la pirexia (de 5 % a 18 %) y los vómitos (de 8 % a 12 %) que fueron muy frecuentes y las náuseas (de  $<1$  % a 3 %) que fueron frecuentes.

Los sujetos  $\geq 18$  años con un TCMH tienen frecuencias similares de reacciones adversas en la tabla 1, con excepción de la pirexia (de 4 % a 15 %), los vómitos (de 6 % a 21 %) y la diarrea (de 25 % a 36 %) que fueron muy frecuentes.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9 Sobredosis**

Es poco probable que se produzca una sobredosis con Apexxnar debido a su presentación en jeringa precargada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas antineumocócicas; código ATC: J07AL02

#### Mecanismo de acción

Apexxnar contiene 20 polisacáridos capsulares neumocócicos todos conjugados con una proteína transportadora CRM<sub>197</sub>, que modifica la respuesta inmune al polisacárido, pasando de una respuesta independiente de linfocitos T a una respuesta dependiente de linfocitos T. La respuesta dependiente de linfocitos T conduce tanto a una producción de anticuerpos aumentada como a la generación de linfocitos B de memoria, lo que permite una respuesta anamnésica (de refuerzo) en la reexposición a la bacteria.

La vacunación con Apexxnar induce la producción de anticuerpos séricos y la memoria inmunológica contra los serotipos contenidos en la vacuna. En los adultos, los niveles de anticuerpos circulantes que se correlacionan con la protección contra la enfermedad neumocócica no se han definido claramente.

#### Eficacia clínica

No se han realizado estudios de eficacia con Apexxnar.

#### Datos de inmunogenicidad

##### *Estudios clínicos de Apexxnar en adultos*

Se llevaron a cabo tres estudios clínicos Fase 3, B7471006, B7471007 y B7471008 (Estudio 1006, Estudio 1007 y Estudio 1008), en los Estados Unidos y Suecia para evaluar la inmunogenicidad de Apexxnar en diferentes grupos de edad adulta y en sujetos que nunca habían recibido una vacuna antineumocócica o que habían sido vacunados previamente con Prevenar 13, PPSV23 o ambas.

Cada estudio incluyó sujetos sanos o inmunocompetentes con condiciones médicas estables incluyendo enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, trastornos renales, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica y condiciones y comportamientos de riesgo médico (p. ej., fumar) que se sabe que aumentan el riesgo de neumonía neumocócica grave y enfermedad neumocócica invasiva (ENI). En el estudio pivotal (Estudio 1007), estos factores de riesgo se identificaron en el 34 %, 32 % y 26 % de los sujetos de 60 años de edad y mayores, de 50 a 59 años y de 18 a 49 años, respectivamente. Una condición médica estable se definió como una condición médica que no haya requerido un cambio significativo en el tratamiento en las 6 semanas previas (es decir, cambio a una nueva categoría terapéutica debido al empeoramiento de la enfermedad) o cualquier hospitalización por empeoramiento de la enfermedad dentro de las 12 semanas previas a la administración de la vacuna del estudio.

En cada estudio, las respuestas inmunes inducidas por Apexxnar y las vacunas antineumocócicas de control se midieron mediante un ensayo de actividad opsonofagocítica (OPA). Los ensayos de la OPA miden los anticuerpos funcionales frente a *S. pneumoniae*.

### Comparación de las respuestas inmunes de Apexxnar con Prevenar 13 y PPSV23

En un estudio clínico aleatorizado, controlado con tratamiento activo, doble ciego y de no inferioridad (Estudio Pivotal 1007) de Apexxnar en los Estados Unidos y Suecia, sujetos de 18 años de edad y mayores que previamente no habían recibido una vacuna antineumocócica fueron reclutados en 1 de 3 cohortes según su edad en el momento del reclutamiento (de 18 a 49 años, de 50 a 59 años y  $\geq 60$  años) y fueron aleatorizados para recibir Apexxnar o control. Los sujetos de 60 años y mayores fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir Apexxnar (n = 1.507) seguido 1 mes después por la administración de placebo de solución salina o para recibir Prevenar 13 (n = 1.490) seguido 1 mes después por la administración de PPSV23. Los sujetos de 18 a 49 años y de 50 a 59 años fueron aleatorizados (proporción 3: 1); recibieron una dosis de Apexxnar (de 18 a 49 años de edad: n = 335; de 50 a 59 años de edad: n = 334) o Prevenar 13 (de 18 a 49 años: n = 112; de 50 a 59 años: n = 111).

Se midieron los títulos medios geométricos (TMG) de OPA específicos de serotipo antes de la primera vacunación y 1 mes después de cada vacunación. La no inferioridad de las respuestas inmunes de los TMG de OPA 1 mes después de la vacunación, con Apexxnar frente a una vacuna de control para un serotipo se definió si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral del cociente de los TMG (Apexxnar/Prevenar 13; Apexxnar/PPSV23) para ese serotipo era superior a 0,5.

En sujetos de 60 años de edad y mayores, las respuestas inmunes a todos los 13 serotipos comunes inducidas por Apexxnar fueron no-inferiores a las inducidas por Prevenar 13 a los mismos serotipos un mes después de la vacunación. En general, se observaron títulos medios geométricos numéricamente más bajos con Apexxnar en los serotipos comunes en comparación con Prevenar 13 (tabla 3); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Las respuestas inmunes a 6 de los 7 serotipos adicionales inducidas por Apexxnar fueron no-inferiores a las inducidas por PPSV23 a los mismos serotipos 1 mes después de la vacunación. La respuesta al serotipo 8 no cumplió con el criterio estadístico de no inferioridad definido previamente (el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los TMG es 0,49 en lugar de  $>0,50$ ) (tabla 3). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Los análisis de otras variables, consideradas de soporte, para el serotipo 8 en el grupo de Apexxnar mostraron resultados favorables. Estos incluyen un aumento en la media geométrica de 22,1 veces desde antes de la vacunación hasta 1 mes después de la vacunación, el 77,8 % de los sujetos alcanzó un aumento  $\geq 4$  veces en los títulos de OPA desde antes de la vacunación hasta 1 mes después de la vacunación y el 92,9 % de los sujetos alcanzó títulos de OPA  $\geq$  límite inferior de cuantificación (LIDC) 1 mes después de la vacunación.

**Tabla 3. TMG de OPA 1 mes después de la vacunación en sujetos de 60 años y mayores que recibieron Apexxnar en comparación con Prevenar 13 para los 13 serotipos comunes y PPSV23 para los 7 serotipos adicionales (Estudio 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Apexxnar (N = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (N = 1.390– 1.419)	PPSV23 (N = 1.201– 1.319)	Comparación de vacunas	
	TMG <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>	Cociente de los TMG <sup>e</sup>	(IC del 95 %)
<b>Serotipo</b>					
1	123	154		0,80	0,71, 0,90
3	41	48		0,85	0,78, 0,93
4	509	627		0,81	0,71, 0,93
5	92	110		0,83	0,74, 0,94
6A	889	1.165		0,76	0,66, 0,88
6B	1.115	1.341		0,83	0,73, 0,95
7F	969	1.129		0,86	0,77, 0,96

**Tabla 3. TMG de OPA 1 mes después de la vacunación en sujetos de 60 años y mayores que recibieron Apexxnar en comparación con Prevenar 13 para los 13 serotipos comunes y PPSV23 para los 7 serotipos adicionales (Estudio 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Apexxnar (N = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (N = 1.390–1.419)	PPSV23 (N = 1.201–1.319)	Comparación de vacunas	
				Cociente de los TMG <sup>e</sup>	(IC del 95 %)
	TMG <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>		
9V	1.456	1.568		0,93	0,82, 1,05
14	747	747		1,00	0,89, 1,13
18C	1.253	1.482		0,85	0,74, 0,97
19A	518	645		0,80	0,71, 0,90
19F	266	333		0,80	0,70, 0,91
23F	277	335		0,83	0,70, 0,97
<b>Serotipos adicionales</b>					
8	466		848	0,55	0,49, 0,62
10A	2.008		1.080	1,86	1,63, 2,12
11A	4.427		2.535	1,75	1,52, 2,01
12F	2.539		1.717	1,48	1,27, 1,72
15B	2.398		769	3,12	2,62, 3,71
22F	3.666		1.846	1,99	1,70, 2,32
33F	5.126		3.721	1,38	1,21, 1,57

Abreviaturas: TMG = títulos medios geométricos; IC = intervalo de confianza; LIDC = límite inferior de cuantificación; N = número de sujetos; OPA = actividad opsonofagocítica; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El estudio 1007 se llevó a cabo en los Estados Unidos y Suecia.
- La no inferioridad para un serotipo se cumplió si el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los TMG (cociente de Apexxnar/comparador) era superior a 0,5 (criterio doble para la no inferioridad).
- Los resultados del estudio por debajo del LIDC se establecieron en  $0,5 \times \text{LIDC}$  en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Los TMGs y los cocientes de los TMG, así como los IC bilaterales relacionados, se basaron en el análisis de los títulos de OPA transformados logarítmicamente mediante un modelo de regresión con el grupo de vacuna, el sexo, el tabaquismo, la edad en años en el momento de la vacunación y los títulos de OPA transformados logarítmicamente al inicio del estudio.

### *Immunogenicidad en sujetos de 18 a 59 años*

En el Estudio 1007, los sujetos de 50 a 59 años y los sujetos de 18 a 49 años de edad fueron aleatorizados (proporción 3:1) para recibir 1 vacunación con Apexxnar o Prevenar 13. Se midieron los TMG de OPA específicos de serotipo antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación. Con ambas vacunas, se observaron respuestas inmunes más altas en los sujetos más jóvenes en comparación con los sujetos más mayores. Se realizó un análisis de no inferioridad de Apexxnar en el grupo de edad más joven frente a Apexxnar en sujetos de 60 a 64 años de edad por serotipo para respaldar la indicación en adultos de 18 a 49 años de edad y de 50 a 59 años de edad. Se definió la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los TMG (Apexxnar en sujetos de 18 a 49 años/de 60 a 64 años de edad y de 50 a 59 años/de 60 a 64 años de edad) para cada uno de los 20 serotipos era  $>0,5$ . Apexxnar indujo respuestas inmunes frente a los 20 serotipos de la vacuna en los dos grupos de edad más jóvenes cuyas respuestas fueron no-inferiores a las respuestas en sujetos de 60 a 64 años de edad 1 mes después de la vacunación (tabla 4).

Si bien no se planificó como un control activo para las evaluaciones de inmunogenicidad en el estudio, un análisis descriptivo *a posteriori* mostró títulos medios geométricos de OPA numéricamente más bajos en general 1 mes después de la administración de Apexxnar para los serotipos comunes en comparación con Prevenar 13 en sujetos de 18 a 59 años de edad; sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Como se señaló anteriormente, en este estudio se incluyeron individuos con factores de riesgo. En todos los grupos de edad estudiados, en general, se observó una respuesta inmune numéricamente más baja en los sujetos con factores de riesgo en comparación con los sujetos sin factores de riesgo. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

**Tabla 4. Comparaciones de los TMG de OPA 1 mes después de Apexxnar en sujetos de 18 a 49 o de 50 a 59 años de edad con sujetos de 60 a 64 años de edad (Estudio 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	18–49 años (N = 251–317)	60–64 años (N = 765–941)	18–49 años Relativo a 60–64 años Cociente de los TMG <sup>e</sup> (IC del 95 %) <sup>e</sup>	50–59 años (N = 266–320)	60–64 años (N = 765– 941)	50–59 años Relativo a 60–64 años Cociente de los TMG <sup>e</sup> (IC del 95 %) <sup>e</sup>
	TMG <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>		TMG <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>	
<b>Serotipo</b>						
1	163	132	1,23 (1,01, 1,50)	136	132	1,03 (0,84, 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87, 1,16)	43	41	1,06 (0,92, 1,22)
4	1.967	594	3,31 (2,65, 4,13)	633	578	1,10 (0,87, 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91, 1,36)	85	97	0,88 (0,72, 1,07)
6A	3.931	1.023	3,84 (3,06, 4,83)	1.204	997	1,21 (0,95, 1,53)
6B	4.260	1.250	3,41 (2,73, 4,26)	1.503	1.199	1,25 (1,00, 1,56)
7F	1.873	1.187	1,58 (1,30, 1,91)	1.047	1.173	0,89 (0,74, 1,07)
9V	6.041	1.727	3,50 (2,83, 4,33)	1.726	1.688	1,02 (0,83, 1,26)
14	1.848	773	2,39 (1,93, 2,96)	926	742	1,25 (1,01, 1,54)
18C	4.460	1.395	3,20 (2,53, 4,04)	1.805	1.355	1,33 (1,06, 1,68)
19A	1.415	611	2,31 (1,91, 2,81)	618	600	1,03 (0,85, 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76, 2,68)	287	290	0,99 (0,80, 1,22)
23F	1.559	325	4,80 (3,65, 6,32)	549	328	1,68 (1,27, 2,22)
<b>Serotipos adicionales</b>						
8	867	508	1,71 (1,38, 2,12)	487	502	0,97 (0,78, 1,20)
10A	4.157	2.570	1,62 (1,31, 2,00)	2.520	2.437	1,03 (0,84, 1,28)
11A	7.169	5.420	1,32 (1,04, 1,68)	6.417	5.249	1,22 (0,96, 1,56)
12F	5.875	3.075	1,91 (1,51, 2,41)	3.445	3.105	1,11 (0,88, 1,39)
15B	4.601	3.019	1,52 (1,13, 2,05)	3.356	2.874	1,17 (0,88, 1,56)
22F	7.568	4.482	1,69 (1,30, 2,20)	3.808	4.228	0,90 (0,69, 1,17)
33F	7.977	5.693	1,40 (1,10, 1,79)	5.571	5.445	1,02 (0,81, 1,30)

**Tabla 4. Comparaciones de los TMG de OPA 1 mes después de Apexnar en sujetos de 18 a 49 o de 50 a 59 años de edad con sujetos de 60 a 64 años de edad (Estudio 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	18–49 años (N = 251–317)	60–64 años (N = 765–941)	18–49 años Relativo a 60–64 años	50–59 años (N = 266–320)	60–64 años (N = 765– 941)	50–59 años Relativo a 60–64 años
	TMG <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>	Cociente de los TMG <sup>e</sup> (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>	TMG <sup>e</sup>	Cociente de los TMG <sup>e</sup> (IC del 95 %) <sup>e</sup>

Abreviaturas: TMG = títulos medios geométricos; IC = intervalo de confianza; LIDC = límite inferior de cuantificación; N = número de sujetos; OPA = actividad opsonofagocítica; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El estudio 1007 se llevó a cabo en los Estados Unidos y Suecia.
- La no inferioridad para un serotipo se cumplió si el límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de los TMG (cociente del grupo de edad más joven/grupo de 60 a 64 años de edad) era superior a 0,5 (criterio doble para la no inferioridad).
- Los resultados del estudio por debajo del LIDC se establecieron en  $0,5 \times \text{LIDC}$  en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Los cocientes de los TMG y los TMG, así como los IC bilaterales relacionados, se basaron en el análisis de los títulos de OPA transformados logarítmicamente mediante un modelo de regresión con el grupo de edad, el sexo, el tabaquismo y los títulos de OPA transformados logarítmicamente al inicio del estudio. Las comparaciones entre sujetos de 18 a 49 años y sujetos de 60 a 64 años y entre sujetos de 50 a 59 años y sujetos de 60 a 64 años se basaron en modelos de regresión separados.

#### *Inmunogenicidad de Apexnar en adultos previamente vacunados con una vacuna antineumocócica*

Un estudio clínico Fase 3, aleatorizado y abierto (Estudio 1006) describió las respuestas inmunes a Apexnar en sujetos de 65 años y mayores previamente vacunados con PPSV23, con Prevenar 13 o con Prevenar 13 seguido de PPSV23. Los sujetos previamente vacunados con Prevenar 13 (Prevenar 13 solo o seguido de PPSV23) fueron reclutados en centros de Estados Unidos, mientras que los sujetos previamente vacunados solo con PPSV23 también fueron reclutados en centros suecos (35,5 % en esa categoría).

Apexnar indujo respuestas inmunes a los 20 serotipos vacunales en sujetos de 65 años y mayores con vacunación antineumocócica previa (tabla 5). Las respuestas inmunes fueron menores en los sujetos de ambos grupos que recibieron vacunación previa con PPSV23.

**Tabla 5. TMG de la OPA neumocócica antes y 1 mes después de Apexnar en sujetos de 65 años y mayores con vacunación antineumocócica previa (Estudio 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Solo PPSV23 previo		Solo Prevenar 13 previo		Prevenar 13 y PPSV23 previos	
	Antes de la vacunación (N = 208–247)	Después de la vacunación (N = 216–246)	Antes de la vacunación (N = 210–243)	Después de la vacunación (N = 201–243)	Antes de la vacunación (N = 106–121)	Después de la vacunación (N = 102–121)
	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>
<b>Serotipo</b>						
1	24 (20, 28)	51 (42, 62)	34 (28, 41)	115 (96, 138)	42 (32, 56)	82 (61, 110)
3	13 (11, 15)	31 (27, 36)	15 (13, 18)	54 (47, 63)	20 (17, 25)	39 (32, 48)
4	29 (23, 35)	150 (118, 190)	67 (53, 84)	335 (274, 410)	73 (53, 101)	194 (143, 262)
5	27 (24, 31)	63 (53, 75)	38 (32, 44)	87 (73, 104)	47 (37, 59)	83 (65, 108)
6A	57 (46, 70)	749 (577, 972)	125 (99, 158)	1.081 (880, 1.327)	161 (116, 224)	1.085 (797, 1.478)
6B	107 (86, 133)	727 (574, 922)	174 (138, 219)	1.159 (951, 1.414)	259 (191, 352)	1.033 (755, 1.415)

**Tabla 5. TMG de la OPA neumocócica antes y 1 mes después de Apexxnar en sujetos de 65 años y mayores con vacunación antineumocócica previa (Estudio 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Solo PPSV23 previo		Solo Prevenar 13 previo		Prevenar 13 y PPSV23 previos	
	Antes de la vacunación (N = 208–247)	Después de la vacunación (N = 216–246)	Antes de la vacunación (N = 210–243)	Después de la vacunación (N = 201–243)	Antes de la vacunación (N = 106–121)	Después de la vacunación (N = 102–121)
	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>	TMG (IC del 95 %) <sup>e</sup>
7F	156 (132, 184)	378 (316, 452)	210 (175, 251)	555 (467, 661)	206 (164, 258)	346 (277, 432)
9V	203 (171, 241)	550 (454, 667)	339 (282, 408)	1.085 (893, 1.318)	352 (270, 459)	723 (558, 938)
14	212 (166, 270)	391 (315, 486)	282 (224, 356)	665 (554, 798)	336 (238, 473)	581 (434, 777)
18C	173 (137, 218)	552 (445, 684)	219 (177, 272)	846 (693, 1.033)	278 (209, 369)	621 (470, 821)
19A	82 (66, 100)	239 (197, 288)	124 (100, 153)	365 (303, 440)	182 (141, 235)	341 (264, 439)
19F	61 (52, 71)	159 (131, 192)	89 (74, 107)	242 (199, 294)	120 (94, 154)	218 (168, 282)
23F	23 (18, 28)	152 (115, 199)	48 (37, 62)	450 (358, 566)	66 (46, 94)	293 (204, 420)
<b>Serotipos adicionales</b>						
8	55 (45, 67)	212 (172, 261)	28 (24, 33)	603 (483, 753)	139 (99, 195)	294 (220, 392)
10A	212 (166, 269)	1.012 (807, 1.270)	141 (113, 177)	2.005 (1.586, 2.536)	400 (281, 568)	1.580 (1.176, 2.124)
11A	510 (396, 656)	1.473 (1.192, 1.820)	269 (211, 343)	1.908 (1.541, 2.362)	550 (386, 785)	1.567 (1.141, 2.151)
12F	147 (112, 193)	1.054 (822, 1.353)	53 (43, 65)	1.763 (1.372, 2.267)	368 (236, 573)	1.401 (1.002, 1.960)
15B	140 (104, 189)	647 (491, 853)	74 (56, 98)	1.480 (1.093, 2.003)	190 (124, 291)	1.067 (721, 1.578)
22F	167 (122, 230)	1.773 (1.355, 2.320)	60 (45, 82)	4.157 (3.244, 5.326)	286 (180, 456)	2.718 (1.978, 3.733)
33F	1.129 (936, 1.362)	2.026 (1.684, 2.437)	606 (507, 723)	3.175 (2.579, 3.908)	1.353 (1.037, 1.765)	2.183 (1.639, 2.908)

Abreviaturas: TMG = títulos medios geométricos; IC = intervalo de confianza; LIDC = límite inferior de cuantificación; N = número de sujetos; OPA = actividad opsonofagocítica; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida (23-valente).

- El estudio 1006 se llevó a cabo en los Estados Unidos y Suecia.
- Los resultados del estudio por debajo del LIDC se establecieron en  $0,5 \times$  LIDC en el análisis.
- Población con inmunogenicidad evaluable.
- Administración sin enmascaramiento/abierto de Apexxnar.
- IC bilaterales según la distribución de la t de Student.

### Respuestas inmunes en poblaciones especiales

Los individuos con las condiciones que se describen a continuación tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica.

No se han realizado estudios con Apexxnar en sujetos con VIH y trasplante de médula ósea.

La experiencia en estudios clínicos con Prevenar 13 (una vacuna antineumocócica conjugada que consta de 13 polisacáridos que también se encuentran en Apexxnar) en adultos con infección por VIH y adultos después de un trasplante de médula ósea es limitada.

Los sujetos que estaban sanos, o que padecían condiciones médicas crónicas estables no inmunosupresoras, tuvieron una respuesta inmune más baja con Apexxnar en todos los grupos de edad analizados en comparación con Prevenar 13 a pesar de cumplir con los márgenes de no inferioridad predefinidos. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

### *Infeción por VIH*

#### Adultos no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

En el estudio 6115A1-3002 (B1851021), 152 sujetos infectados por el VIH de 18 años de edad y mayores ( $CD4 \geq 200$  células/ $\mu$ l, carga viral  $< 50\,000$  copias/ml y sin enfermedad activa relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica fueron reclutados para recibir 3 dosis de Prevenar 13. De acuerdo con las recomendaciones generales, posteriormente se administró una única dosis de PPSV23. Las vacunas se administraron a intervalos de 1 mes. Las respuestas inmunes se evaluaron en 131 a 137 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de cada dosis de la vacuna. Después de la primera dosis, Prevenar 13 indujo niveles de anticuerpos, medidos mediante las concentraciones medias geométricas (CMG) de inmunoglobulina G (IgG) y los TMG de OPA, que fueron, desde un punto de vista estadístico, significativamente más altos en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron similares o superiores a las de la primera dosis.

#### Adultos previamente vacunados con PPSV23

En el estudio 6115A1-3017 (B1851028), se evaluaron las respuestas inmunes en 329 sujetos infectados por el VIH de 18 años de edad y mayores (recuento de linfocitos T  $CD4+ \geq 200$  células/ $\mu$ l y carga viral  $< 50\,000$  copias/ml) previamente vacunados con PPSV23 administrada al menos 6 meses antes del reclutamiento. Los sujetos recibieron 3 dosis de Prevenar 13: en el momento del reclutamiento, 6 meses y 12 meses después de la primera dosis de Prevenar 13. Después de la primera vacunación, Prevenar 13 indujo niveles de anticuerpos medidos mediante las CMG de IgG y los TMG de OPA, que fueron, desde un punto de vista estadístico, significativamente más altos en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron comparables o superiores a las de la primera dosis. Los sujetos que recibieron previamente 2 o más dosis de PPSV23 mostraron una respuesta inmune similar en comparación con los sujetos que recibieron previamente una sola dosis.

### *Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)*

En el estudio 6115A1-3003 (B1851022), 190 sujetos de 18 años de edad y mayores con un TCMH alogénico fueron reclutados para recibir 3 dosis de Prevenar 13 con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis se administró entre 3 y 6 meses después del TCMH. Se administró una cuarta dosis (de refuerzo) de Prevenar 13 6 meses después de la tercera dosis. De acuerdo con las recomendaciones generales, se administró una única dosis de PPSV23 1 mes después de la cuarta dosis de Prevenar 13. Se evaluaron las respuestas inmunes medidas mediante las CMG de IgG en 130 a 159 sujetos evaluables aproximadamente 1 después de la vacunación. Prevenar 13 indujo un aumento de los niveles de anticuerpos después de cada dosis. Las respuestas inmunes después de la cuarta dosis de Prevenar 13 aumentaron significativamente para todos los serotipos en comparación con las de la tercera dosis.

Este estudio demostró que 4 dosis de Prevenar 13 inducen concentraciones séricas de IgG similares a las inducidas por una sola dosis en sujetos sanos del mismo grupo de edad.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Apexxnar en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de la enfermedad causada por *Streptococcus pneumoniae* (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

# **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Ácido succínico  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

Para obtener información sobre el adyuvante, consulte la sección 2.

## **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

## **6.3 Periodo de validez**

24 meses

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Las jeringas precargadas se deben conservar en la nevera en posición horizontal para minimizar el tiempo de resuspensión.

No congelar. Desechar si la vacuna se ha congelado.

Desde un punto de vista microbiológico, una vez sacada de la nevera, la vacuna se debe utilizar inmediatamente.

Los datos de estabilidad indican que la vacuna es estable durante 96 horas cuando se conserva a temperaturas de 8 °C a 25 °C o 72 horas cuando se conserva a temperaturas de 0 °C a 2 °C. Al final de estos periodos de tiempo, Apexxnar se debe utilizar o desechar. Estos datos están destinados a orientar a los profesionales sanitarios en caso de variaciones temporales de temperatura únicamente.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

0,5 ml de suspensión inyectable en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma sintética de una mezcla de isopreno/bromobutilo) y un émbolo (goma de clorobutilo).

Presentaciones de 1, 10 y 50 jeringas precargadas, con o sin aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

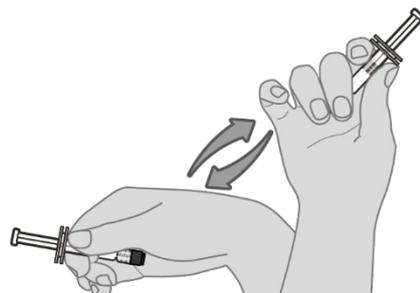
## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante la conservación, se puede observar un sedimento blanco y un sobrenadante transparente en la jeringa precargada que contiene la suspensión. Las jeringas precargadas se deben conservar en posición horizontal para minimizar el tiempo de resuspensión.

### Preparación para la administración

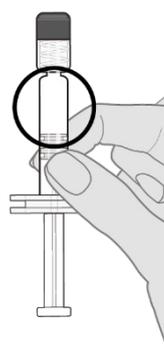
#### **Paso 1. Resuspensión de la vacuna**

Sostenga la jeringa precargada horizontalmente entre el pulgar y el índice y agite enérgicamente hasta que el contenido de la jeringa sea una suspensión blanca homogénea. No use la vacuna si no se puede resuspender.



#### **Paso 2. Inspección visual**

Inspeccione visualmente la vacuna en busca de partículas grandes y variaciones del color antes de la administración. No la utilice si se encuentran partículas grandes o variaciones del color. Si la vacuna no es una suspensión blanca homogénea, repita los pasos 1 y 2.



#### **Paso 3. Retire el tapón de la jeringa**

Retire el tapón de la jeringa del adaptador Luer lock girando lentamente el tapón en el sentido contrario a las agujas del reloj mientras sujeta el adaptador Luer lock.



Nota: Se debe tener cuidado para no presionar el émbolo extendido mientras se retira el tapón de la jeringa.

#### **Paso 4. Coloque una aguja estéril**

Coloque una aguja adecuada para la administración intramuscular en la jeringa precargada sujetando el adaptador Luer lock y girando la aguja en el sentido de las agujas del reloj.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14/febrero/2022

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2022.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**PRESENTACIONES Y PRECIO:** Apexxnar suspensión inyectable en jeringa precargada x 1 jeringa precargada: PVP 80,74€, PVP (IVA) 83,97€. y Apexxnar suspensión inyectable en jeringa precargada. x 10 Jeringas Precargadas. Envase Clínico: PVP 566,08€, PVP (IVA) 588,72€.

**CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica.

**CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA:** Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS, con cargo a fondos públicos, de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Su dispensación en el ámbito del SNS, se realizará exclusivamente por los servicios farmacéuticos o Centros Sanitarios del SNS.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web [www.pfizer.es](http://www.pfizer.es).