

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAPVAXIVE soluzione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (21-valente)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 mL) contiene:

Polisaccaride pneumococcico sierotipo 3 ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6A ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 7F ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 8 ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 9N ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 10A ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 11A ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 12F ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 15A ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico da deOAc15B (sierotipo 15B de-O-acetilato) ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 16F ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 17F ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19A ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 20A ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 22F ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 23A ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 23B ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 24F ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 31 ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 33F ¹	4 mcg
Polisaccaride pneumococcico sierotipo 35B ¹	4 mcg

¹Coniugato alla proteina vettore CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ è un mutante non tossico della tossina difterica (derivante da *Corynebacterium diphtheriae* C7) espressa in forma ricombinante in *Pseudomonas fluorescens*.

1 dose (0,5 mL) contiene circa 65 mcg di proteina vettore CRM₁₉₇.

Eccipiente(i) con effetti noti

1 dose (0,5 mL) contiene 0,5 mg di polisorbato 20.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).

Il vaccino è una soluzione incolore, da limpida a opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CAPVAXIVE è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da *Streptococcus pneumoniae* negli individui di età pari o superiore a 18 anni.

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

L'uso di CAPVAXIVE deve essere stabilito in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui di età pari o superiore a 18 anni

1 dose (0,5 mL).

La necessità di rivaccinare con una dose successiva di CAPVAXIVE non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

CAPVAXIVE deve essere somministrato solo mediante iniezione intramuscolare. Negli adulti, questo vaccino deve essere somministrato preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio, facendo attenzione ad evitare l'iniezione all'interno o in prossimità di nervi e vasi sanguigni.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Anafilassi

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

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata negli individui affetti da malattia febbrile severa acuta o infezione acuta. La presenza di un'infezione minore e/o di febbre lieve non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come con altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela agli individui che ricevono una terapia anticoagulante o a coloro affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi individui possono verificarsi sanguinamento o lividi in seguito alla somministrazione intramuscolare.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta all'iniezione con ago. Le reazioni correlate allo stress sono temporanee e si risolvono da sole. È importante che siano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Individui immunocompromessi

I dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità di CAPVAXIVE non sono disponibili per gli individui immunocompromessi. La vaccinazione deve essere valutata su base individuale.

Sulla base dell'esperienza con i vaccini pneumococcici, gli individui immunocompromessi, inclusi quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva, possono avere una ridotta risposta immunitaria a CAPVAXIVE.

Protezione

Come per qualsiasi vaccino, è possibile che la vaccinazione con CAPVAXIVE non protegga tutti i soggetti che ricevono il vaccino. Questo vaccino proteggerà solo dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nel vaccino e dal sierotipo cross-reattivo 15B (vedere paragrafi 2 e 5.1).

Sodio

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

Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 20 per ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in sedi di iniezione diverse.

CAPVAXIVE può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale quadrivalente (virione frazionato, inattivato). Non sono disponibili dati sulla somministrazione di CAPVAXIVE in concomitanza con vaccini diversi dal vaccino antinfluenzale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di CAPVAXIVE in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Non è noto se CAPVAXIVE sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativamente all'effetto di CAPVAXIVE sulla fertilità. Gli studi sugli animali condotti sulle femmine di ratto non indicano effetti dannosi (vedere paragrafo 5.3).

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

CAPVAXIVE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate a seguito della vaccinazione con CAPVAXIVE negli individui di età pari o superiore a 18 anni sono state sollecitate. In generale, le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state dolore in sede di iniezione (52,9%), stanchezza (25,3%), cefalea (17,7%) e mialgia (10,4%).

La maggior parte delle reazioni avverse locali e sistemiche negli individui che hanno ricevuto CAPVAXIVE sono state di entità lieve o moderata (in base all'intensità o alla dimensione) e di breve durata (≤ 3 giorni); reazioni severe (definite come un evento che impedisce la normale attività giornaliera o di dimensione > 10 cm) si sono verificate in $\leq 1,0\%$ degli adulti (vedere Tabella 1).

Tabella con elenco delle reazioni avverse

Se non diversamente indicato, le categorie di frequenza si basano sulla sicurezza di CAPVAXIVE valutata in 6 studi clinici, condotti nel continente americano, in Europa, in Asia-Pacifico e in Africa, che hanno coinvolto 4 914 individui di età > 18 anni; con o senza condizioni mediche di base stabili.

Le reazioni avverse segnalate per tutte le fasce di età sono elencate nel seguente paragrafo secondo la classificazione per sistemi e organi, in ordine decrescente di frequenza e gravità. La frequenza è definita come segue:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Molto raro ($< 1/10\ 000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione da ipersensibilità, incluso broncospasmo	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea Vomito	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia*	Comune
	Artralgia	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione Stanchezza	Molto comune
	Eritema in sede di iniezione* Tumefazione in sede di iniezione* Piressia	Comune
	Prurito in sede di iniezione Brividi Lividura in sede di iniezione	Non comune

* molto comune negli individui di età compresa tra 18 e 49 anni

Altre popolazioni speciali

Sicurezza negli individui di età pari o superiore a 65 anni

È stata osservata una frequenza minore di reazioni locali nella sede di iniezione nei partecipanti di età pari o superiore a 75 anni rispetto ai partecipanti di età compresa tra 65 e 74 anni. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative per altre reazioni avverse nei partecipanti di età compresa tra 65 e 74 anni e di età pari o superiore a 75 anni che hanno ricevuto CAPVAXIVE.

Sicurezza negli adulti con infezione da HIV

Il profilo di sicurezza di CAPVAXIVE negli adulti con infezione da HIV è stato generalmente paragonabile al profilo di sicurezza del vaccino pneumococcico coniugato 15-valente (PCV15) seguito dal vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23, vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con CAPVAXIVE è improbabile dal momento che la presentazione è in siringa preriempita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

CAPVAXIVE contiene 21 polisaccaridi capsulari pneumococcici di *Streptococcus pneumoniae* (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F e 35B), noti per contribuire alla patogenicità degli pneumococchi negli adulti. Ogni sierotipo di polisaccaride attivato è coniugato individualmente a una proteina vettore (CRM₁₉₇) e induce la produzione di anticorpi che migliorano l'opsonizzazione, la fagocitosi e la soppressione degli pneumococchi al fine di proteggere contro la malattia pneumococcica. CAPVAXIVE induce una risposta immunitaria cellula-T dipendente. Le cellule T-helper specifiche per la proteina vettore supportano la specificità, la funzionalità e la maturazione delle cellule B specifiche per sierotipo.

Le risposte immunitarie dopo l'esposizione naturale a *Streptococcus pneumoniae* o a seguito della vaccinazione pneumococcica, possono essere determinate attraverso la valutazione delle risposte all'attività opsonofagocitica (*opsonophagocytic activity*, OPA), al fine di valutare gli anticorpi funzionali in grado di opsonizzare i polisaccaridi capsulari pneumococcici per la presentazione alle cellule fagocitiche per l'inglobamento e la successiva soppressione. Le risposte OPA sono considerate una importante misura immunologica surrogata di protezione contro la malattia pneumococcica negli adulti. Non sono stati definiti valori soglia specifici correlati alla protezione negli adulti. Esiste una correlazione positiva tra le risposte OPA e le risposte dell'immunoglobulina G (IgG) anti capsulare.

Le risposte immunitarie sierotipo-specifiche (OPA e IgG) per i 21 sierotipi contenuti in CAPVAXIVE e per il sierotipo cross-reattivo 15B sono state misurate utilizzando un saggio opsonofagocitico multiplex validato (*multiplexed opsonophagocytic assay*, MOPA) e il saggio di elettrochemiluminescenza pneumococcica (*pneumococcal electrochemiluminescence*, Pn ECL). Il sierotipo 15C rappresenta la risposta immunitaria al polisaccaride deOAc15B, poiché la struttura molecolare di deOAc15B e di 15C è simile.

Efficacia e sicurezza clinica

Esperienza di studi clinici negli individui di età pari o superiore a 18 anni

Sei studi clinici di Fase 3 (Protocollo 003, Protocollo 004, Protocollo 005, Protocollo 006, Protocollo 007 e Protocollo 010) condotti nel continente americano, in Europa, in Asia-Pacifico e in Africa hanno valutato l'immunogenicità di CAPVAXIVE in 8 369 individui di età pari o superiore a 18 anni, dei quali 5 450 hanno ricevuto CAPVAXIVE. I partecipanti arruolati negli studi di Fase 3 includevano adulti di diverse fasce di età; circa il 32% aveva un'età compresa tra 18 e 49 anni, il 32% aveva un'età compresa tra 50 e 64 anni, il 29% aveva un'età compresa tra 65 e 74 anni e l'8% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Tra coloro a cui è stato somministrato il vaccino, il 14% aveva ricevuto altri vaccini pneumococcici in precedenza, il 33% presentava fattori di rischio per la malattia pneumococcica (ad es., alcolismo, malattia cardiaca cronica, malattia epatica cronica, malattia polmonare cronica inclusa asma, diabete, patologie renali, fumo) e circa il 4% era costituito da adulti con infezione da HIV, che è associato a un rischio elevato di malattia pneumococcica.

In ogni studio, l'immunogenicità è stata valutata mediante le risposte OPA e IgG sierotipo specifiche a 1 mese dalla vaccinazione.

Studi clinici condotti su adulti naïve al vaccino pneumococcico

Negli adulti l'efficacia di CAPVAXIVE contro la malattia pneumococcica invasiva e l'infezione polmonare è stata valutata in base all'immunogenicità comparativa rispetto a un vaccino pneumococcico autorizzato (vaccino pneumococcico coniugato 20-valente (PCV20) e PPSV23).

Protocollo 003

In uno studio in doppio cieco, 2 362 individui naïve al vaccino pneumococcico di età pari o superiore a 50 anni sono stati randomizzati a ricevere CAPVAXIVE o PCV20. Nella Tabella 2 è riportata la risposta immunitaria valutata tramite il rapporto della media geometrica dei titoli (*geometric mean titre*, GMT) (CAPVAXIVE/PCV20).

CAPVAXIVE ha soddisfatto il criterio statistico di non inferiorità predefinito rispetto a PCV20 per i 10 sierotipi inclusi in entrambi i vaccini, come valutato dal rapporto della media geometrica dei titoli (GMT) (CAPVAXIVE/PCV20), in cui il criterio di non inferiorità è stato considerato soddisfatto se il limite inferiore dell'Intervallo di Confidenza (IC) 95% a due code risultava $> 0,5$. CAPVAXIVE ha soddisfatto il criterio di superiorità predefinito rispetto a PCV20 per tutti, tranne uno (15C), degli 11 sierotipi aggiuntivi di CAPVAXIVE, come valutato dal rapporto GMT (CAPVAXIVE/PCV20), in cui il criterio statistico di superiorità è stato considerato soddisfatto se il limite inferiore dell'IC 95% a due code risultava $> 2,0$ (vedere Tabella 2).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 2: GMT di OPA sierotipo-specifica in individui naïve al vaccino pneumococcico di età ≥ 50 anni (Protocollo 003)

Sierotipo Pneumococcico	CAPVAXIVE (N=1 179)		PCV20 (N=1 177)		Rapporto GMT* (CAPVAXIVE/PCV20) (IC 95%)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10 sierotipi condivisi [†]					
3	1 154	274,0	1 161	176,7	1,55 (1,40;1,72)
6A	1 148	2 302,0	1 153	2 972,5	0,77 (0,68;0,88)
7F	1 152	3 637,4	1 158	3 429,9	1,06 (0,95;1,18)
8	1 155	2 501,3	1 158	1 811,1	1,38 (1,25;1,53)
10A	1 161	3 893,4	1 159	4 678,0	0,83 (0,75;0,93)
11A	1 145	3 232,6	1 150	2 092,8	1,54 (1,39;1,72)
12F	1 160	2 641,2	1 161	2 499,6	1,06 (0,92;1,21)
19A	1 159	2 136,1	1 162	2 871,8	0,76 (0,69;0,84)
22F	1 147	3 874,5	1 154	4 770,1	0,81 (0,72;0,92)
33F	1 154	13 558,9	1 157	11 742,1	1,15 (1,01;1,32)
11 sierotipi aggiuntivi di CAPVAXIVE [‡]					
9N	1 147	7 470,7	1 150	1 640,4	4,55 (4,12;5,04)
15A	1 107	5 237,2	1 102	1 589,0	3,30 (2,91;3,74)
15C	1 153	4 216,2	1 158	2 072,3	2,03 (1,77;2,34)
16F	1 151	4 868,2	1 153	846,3	5,75 (5,16;6,41)
17F	1 148	7 764,9	1 156	460,4	16,86 (14,90;19,09)
20A	1 161	6 099,2	1 155	631,1	9,66 (8,66;10,79)
23A	1 132	3 737,2	1 104	461,5	8,10 (6,86;9,55)
23B	1 160	1 082,5	1 160	107,3	10,09 (8,48;12,00)
24F	1 153	2 728,6	1 130	70,5	38,71 (33,87;44,25)
31	1 153	3 132,5	1 154	144,4	21,69 (18,68;25,18)
35B	1 153	8 527,8	1 159	1 383,0	6,17 (5,59;6,80)
Sierotipo cross-reattivo					
15B	1 140	4 400,6	1 141	4 640,0	0,95 (0,84;1,07)

* GMT, rapporto GMT e IC 95% sono stati stimati da un modello vincolato di analisi di dati longitudinali.

[†] Il criterio di non inferiorità è stato considerato soddisfatto se il limite inferiore dell'IC 95% a due code per il rapporto GMT stimato (CAPVAXIVE/PCV20) risultava > 0,5.

[‡] Il criterio di superiorità è stato considerato soddisfatto se il limite inferiore dell'IC 95% a due code per il rapporto GMT stimato (CAPVAXIVE/PCV20) risultava > 2.

N=Numero di individui randomizzati e vaccinati; n=Numero di individui che hanno contribuito all'analisi.

CAPVAXIVE ha soddisfatto il criterio di superiorità rispetto a PCV20 per 10 degli 11 sierotipi aggiuntivi (ad eccezione del 15C) di CAPVAXIVE, come valutato dalla percentuale di individui che hanno ottenuto un aumento ≥ 4 volte delle risposte OPA dal periodo precedente alla vaccinazione a 1 mese dopo la vaccinazione. Il criterio di superiorità è stato definito come la differenza tra CAPVAXIVE e PCV20 essere > 10 punti percentuali.

Immunobridging negli individui naïve al vaccino pneumococcico di età compresa tra 18 e 49 anni

In uno studio in doppio cieco, gli individui naïve al vaccino pneumococcico di età compresa tra 18 e 49 anni sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere CAPVAXIVE (N=200) o PCV20 (N=100). Il gruppo di età compresa tra 18 e 49 anni che ha ricevuto CAPVAXIVE (N=200) è stato confrontato con il gruppo di età compresa tra 50 e 64 anni (N=589) che aveva ricevuto anch'esso CAPVAXIVE per valutare le risposte OPA.

CAPVAXIVE ha efficacemente indotto le risposte immunitarie sierotipo-specifiche a ciascuno dei 21 sierotipi del vaccino negli individui di età compresa tra 18 e 49 anni e tra 50 e 64 anni, in quanto il limite inferiore dell'IC 95% a due code per il rapporto GMT per ciascun sierotipo è risultato > 0,5 (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Confronto della GMT di OPA sierotipo-specifica in individui naïve al vaccino di età compresa tra 18 e 49 anni e di età compresa tra 50 e 64 anni a cui è stato somministrato CAPVAXIVE (Protocollo 003)

Sierotipo pneumococcico	18-49 anni (N=200)		50-64 anni (N=589)		Rapporto GMT*† (18-49 anni/50-64 anni) (IC 95%)*
	n	GMT	n	GMT	
3	194	308,6	572	282,7	1,09 (0,90;1,33)
6A	196	5 289,6	569	2 572,9	2,06 (1,61;2,62)
7F	198	6 447,2	571	4 278,8	1,51 (1,23;1,84)
8	197	4 516,0	571	3 004,7	1,50 (1,26;1,79)
9N	197	17 283,2	570	8 791,4	1,97 (1,59;2,43)
10A	197	6 808,1	575	4 382,6	1,55 (1,26;1,92)
11A	196	5 871,6	564	3 785,8	1,55 (1,26;1,91)
12F	196	6 150,4	574	3 561,2	1,73 (1,37;2,17)
15A	184	11 319,2	550	5 901,2	1,92 (1,55;2,37)
15C	195	10 194,0	570	5 708,0	1,79 (1,36;2,35)
16F	193	8 877,0	571	5 720,0	1,55 (1,26;1,91)
17F	194	16 070,6	568	10 068,0	1,60 (1,26;2,02)
19A	198	2 773,2	574	2 374,6	1,17 (0,97;1,40)
20A	197	13 150,0	575	7 562,7	1,74 (1,39;2,18)
22F	198	9 299,6	568	4 683,6	1,99 (1,58;2,49)
23A	192	8 848,7	561	4 739,5	1,87 (1,43;2,44)
23B	198	2 140,1	575	1 420,0	1,51 (1,11;2,04)
24F	197	4 137,6	570	3 047,2	1,36 (1,10;1,67)
31	195	8 005,6	570	3 820,7	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	9 053,9	1,54 (1,26;1,87)

* GMT, rapporto GMT e IC 95% sono stati stimati da un modello di analisi di dati longitudinali.

† La conclusione di immunobridging è basata sul limite inferiore dell'IC 95% per il rapporto GMT stimato (18-49 anni/50-64 anni) che è risultato > 0,5.

N=Numero di individui randomizzati e vaccinati; n=Numero di individui che hanno contribuito all'analisi.

Protocollo 010

In uno studio in doppio cieco, 1 484 individui naïve al vaccino pneumococcico di età pari o superiore a 50 anni sono stati randomizzati a ricevere CAPVAXIVE o PPSV23; il 46% dei partecipanti aveva un'età compresa tra 50 e 64 anni, il 54% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 10% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Nella Tabella 4 è riportata la risposta immunitaria valutata tramite il rapporto GMT (CAPVAXIVE/PPSV23).

CAPVAXIVE ha soddisfatto il criterio statistico di non inferiorità predefinito rispetto a PPSV23 per i 12 sierotipi inclusi in entrambi i vaccini, come valutato dal rapporto GMT (CAPVAXIVE/PPSV23), in cui il criterio di non inferiorità è stato considerato soddisfatto se il limite inferiore dell'Intervallo di Confidenza (IC) 95% a due code risultava > 0,5. CAPVAXIVE ha soddisfatto il criterio di superiorità predefinito rispetto a PPSV23 per i 9 sierotipi aggiuntivi di CAPVAXIVE, come valutato dal rapporto GMT (CAPVAXIVE/PPSV23), in cui il criterio statistico di superiorità è stato considerato soddisfatto se il limite inferiore dell'IC 95% a due code risultava > 2,0 (vedere Tabella 4).

Tabella 4: GMT di OPA sierotipo-specifica in individui naïve al vaccino pneumococcico di età ≥ 50 anni (Protocollo 010)

Sierotipo Pneumococcico	CAPVAXIVE (N=739)		PPSV23 (N=741)		Rapporto GMT* (CAPVAXIVE/PPSV23) (IC 95%)*
	n	GMT*	N	GMT*	
12 sierotipi condivisi†					
3	725	230,4	729	211,5	1,09 (0,96;1,23)
7F	729	4 876,7	732	3 314,6	1,47 (1,29;1,68)
8	730	3 379,6	733	2 882,1	1,17 (1,04;1,32)
9N	728	7 346,6	729	6 545,9	1,12 (1,00;1,26)
10A	725	4 382,9	726	2 818,7	1,55 (1,37;1,77)
11A	728	3 711,1	729	1 809,7	2,05 (1,82;2,31)
12F	728	3 031,8	732	1 854,9	1,63 (1,40;1,90)
17F	722	8 215,7	730	4 060,5	2,02 (1,77;2,31)
19A	731	2 670,0	732	1 879,9	1,42 (1,26;1,60)
20A	730	6 966,1	733	4 208,4	1,66 (1,46;1,88)
22F	725	4 724,1	728	3 084,9	1,53 (1,34;1,75)
33F	727	15 497,3	731	17 483,0	0,89 (0,76;1,04)
9 sierotipi aggiuntivi di CAPVAXIVE‡					
6A	729	3 193,9	730	964,0	3,31 (2,84;3,87)
15A	715	6 746,5	703	1 462,1	4,61 (3,99;5,33)
15C	729	7 604,8	730	2 605,0	2,92 (2,50;3,42)
16F	726	6 675,4	723	1 482,2	4,50 (3,99;5,09)
23A	711	4 804,2	690	837,2	5,74 (4,81;6,85)
23B	730	2 252,6	726	137,2	16,42 (13,46;20,03)
24F	723	4 568,0	705	1 346,7	3,39 (2,97;3,87)
31	730	5 040,7	731	423,9	11,89 (10,16;13,91)
35B	728	10 707,5	732	1 735,0	6,17 (5,54;6,87)
Sierotipo cross-reattivo					
15B	716	5 157,3	727	3 243,2	1,59 (1,37;1,85)

* GMT, rapporto GMT e IC 95% sono stati stimati da un modello vincolato di analisi di dati longitudinali.

† Il criterio di non inferiorità è stato considerato soddisfatto se il limite inferiore dell'IC 95% a due code per il rapporto GMT stimato (CAPVAXIVE/PPSV23) risultava > 0,5.

‡ Il criterio di superiorità è stato considerato soddisfatto se il limite inferiore dell'IC 95% a due code per il rapporto GMT stimato (CAPVAXIVE/PPSV23) risultava > 2,0.

N=Numero di individui randomizzati e vaccinati; n=Numero di individui che hanno contribuito all'analisi.

CAPVAXIVE ha soddisfatto il criterio di superiorità rispetto a PPSV23 per 8 dei 9 sierotipi aggiuntivi (ad eccezione del 15C) di CAPVAXIVE, come valutato dalla percentuale di individui che hanno ottenuto un aumento ≥ 4 volte delle risposte OPA dal periodo precedente alla vaccinazione a 1 mese dopo la vaccinazione. Il criterio di superiorità è stato definito come la differenza tra CAPVAXIVE e PPSV23 essere > 10 punti percentuali.

Studi clinici condotti su adulti con precedente vaccinazione pneumococcica

Protocollo 006

Uno studio descrittivo di Fase 3 ha arruolato individui di età ≥ 50 anni che erano stati precedentemente vaccinati con altri vaccini pneumococcici almeno 1 anno prima dell'ingresso nello studio. Gli individui sono stati randomizzati a ricevere CAPVAXIVE o un altro vaccino pneumococcico.

In tutte le 3 coorti, CAPVAXIVE è risultato immunogenico per tutti i 21 sierotipi contenuti nel vaccino, come valutato dalla GMT di OPA sierotipo-specifica. La GMT di OPA era, in linea generale, comparabile tra i due gruppi di vaccinazione per i sierotipi condivisi e più elevate nel gruppo CAPVAXIVE per i sierotipi aggiuntivi inclusi solamente in CAPVAXIVE.

Popolazioni speciali

Adulti con infezione da HIV

Protocollo 007

In uno studio in doppio cieco, 313 adulti con infezione da HIV, con o senza un'anamnesi di precedente vaccinazione pneumococcica, sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere CAPVAXIVE seguito da placebo dopo 8 settimane, oppure PCV15 seguito da PPSV23 (PCV15+PPSV23) dopo 8 settimane. Al momento dello screening, il 6,7% dei partecipanti vaccinati aveva una conta delle cellule T CD4+ da ≥ 50 a < 350 cellule/ μL , il 18,6% aveva una conta delle cellule T CD4+ da ≥ 350 a < 500 cellule/ μL e il 74,7% aveva una conta delle cellule T CD4+ ≥ 500 cellule/ μL ; l'83% aveva una carica virale HIV non rilevabile (< 20 copie/mL).

CAPVAXIVE è risultato immunogenico per tutti i 21 sierotipi contenuti nel vaccino, come valutato dalla GMT di OPA sierotipo-specifica a 1 mese dalla vaccinazione con CAPVAXIVE. CAPVAXIVE ha indotto risposte immunitarie generalmente paragonabili a quelle di PCV15+PPSV23 per i 13 sierotipi comuni e più elevate per gli 8 sierotipi aggiuntivi di CAPVAXIVE, come valutato dalla GMT di OPA a 1 mese dalla vaccinazione con CAPVAXIVE e a 1 mese dalla vaccinazione con PCV15+PPSV23.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro (NaCl)
Istidina
Polisorbato 20 (E432)
Acido cloridrico (HCl; per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

CAPVAXIVE deve essere somministrato appena possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

I dati di stabilità indicano che CAPVAXIVE è stabile per 96 ore a temperature fino a 25 °C. Al termine di questo periodo di tempo, CAPVAXIVE deve essere usato o eliminato. Questi dati sono intesi come linee guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursioni termiche temporanee.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di soluzione in siringa preriempita monodose (vetro di Tipo I) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e cappuccio protettivo (gomma in stirene butadiene o isoprene bromobutilica).

Confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite, senza aghi, con 1 ago separato o con 2 aghi separati per ogni siringa preriempita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Il vaccino deve essere usato così come viene fornito.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione per l'eventuale presenza di particelle e alterazione del colore. Scartare il vaccino se sono presenti particelle e/o se il colore appare alterato.
- Fissare un ago con attacco Luer lock avvitandolo in senso orario fino a quando l'ago risulta fissato saldamente alla siringa.
- CAPVAXIVE deve essere somministrato solo mediante iniezione intramuscolare. Negli adulti, questo vaccino deve essere somministrato preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio, facendo attenzione ad evitare l'iniezione all'interno o in prossimità di nervi e vasi sanguigni.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
Cork,
T12 RD82
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco