

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CAPVAXIVE injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Pneumokokkipolysakkaridirokote, konjugoitu (21-valenttinen)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 3 ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 6A ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 7F ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 8 ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 9N ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 10A ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 11A ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 12F ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 15A ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, deOAc15B (de-O-asetyloitu serotyyppi 15B) ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 16F ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 17F ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 19A ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 20A ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 22F ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 23A ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 23B ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 24F ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 31 ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 33F ¹	4 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 35B ¹	4 mikrogrammaa

¹Konjugoitu CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin. CRM₁₉₇ on kurkkumätätoksiinin myrkytön mutanttimuoto (peräisin *Corynebacterium diphtheriae* -bakteerin C7-kannasta), jota ilmennetään yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Pseudomonas fluorescens* -bakteerissa.

Yksi annos (0,5 ml) sisältää noin 65 mikrogrammaa CRM₁₉₇-kantajaproteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annos (0,5 ml) sisältää 0,5 mg polysorbaatti 20:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).
Rokote on väritön, kirkas tai opaalinhohtoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CAPVAXIVE on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin aiheuttamaa invasiivista tautia ja keuhkokuumetta vastaan vähintään 18-vuotiaille henkilöille.

Ks. kohdista 4.4 ja 5.1 tietoa suojasta spesifisiä pneumokokkiserotyyppejä vastaan.

CAPVAXIVE-rokotteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 18-vuotiaat
1 annos (0,5 ml).

Uusintarokotuksen tarvetta toisella CAPVAXIVE-annoksella ei ole määritetty.

Pediatriset potilaat

CAPVAXIVE-rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

CAPVAXIVE-rokotteen saa antaa vain injektiona lihakseen. Tämä rokote annetaan aikuisille mieluiten hartialihakseen (olkavarteen). Hermoihin tai verisuoniin tai niiden läheisyyteen injektioimista on varottava.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen käsittelystä ennen rokotteen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, mukaan lukien kurkkumätätoksoidille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyysparantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Anafylaksia

Kuten aina injektoitavia rokotteita annettaessa, asianmukaisen hoidon ja valvonnan on aina oltava helposti saatavilla siltä varalta, että rokotuksen jälkeen ilmenee harvinainen anafylaktinen tapahtuma.

Samanaikainen sairaus

Rokotusta on lykättävä, jos henkilöllä on akuutti vaikea kuumetauti tai akuutti infektio. Vähäinen infektio ja/tai matala kuume ei edellytä rokotuksen lykkäämistä.

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muidenkin lihakseen annettavien injektioiden kohdalla, rokotteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta henkilöillä, jotka saavat antikoagulaatiohoitoa tai joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska tällaisilla henkilöillä injektion antaminen lihakseen saattaa aiheuttaa verenvuotoa tai mustelmia.

Ahdistuneisuuteen liittyvät reaktiot

Ahdistuneisuuteen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (pyörtymistä), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita, saattaa ilmetä rokottamisen yhteydessä reaktiona neulanpistoon. Stressiin liittyvät reaktiot ovat tilapäisiä ja menevät ohi itsestään. On tärkeää noudattaa varotoimia pyörtymiseen liittyvien vammojen välttämiseksi.

Immuunipuutteiset henkilöt

CAPVAXIVE-rokotteen turvallisuudesta ja immunogeenisuudesta immuunipuutteisilla henkilöillä ei ole saatavilla tietoja. Rokotusta on harkittava tapauskohtaisesti.

Pneumokokkirokotteista kertyneen kokemuksen perusteella immuunivaste CAPVAXIVE-rokotteelle saattaa olla heikentynyt immuunipuutteisilla henkilöillä. Tämä koskee myös henkilöitä, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Suoja

Muiden rokotteiden tavoin CAPVAXIVE-rokotteenkaan antaminen ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille. CAPVAXIVE antaa suojaa vain rokotteessa mukana olevia *Streptococcus pneumoniae* -serotyyppien ja ristireaktiivista serotyypin 15B vastaan (ks. kohdat 2 ja 5.1).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Polysorbaatti 20

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 20:tä per annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Injektoitavat rokotteen on aina annettava eri pistoskohtiin.

CAPVAXIVE voidaan antaa samanaikaisesti nelivalenttisen influenssarokotteen (virusfragmentit, inaktivoitu) kanssa. CAPVAXIVE-rokotteen annosta samanaikaisesti muiden kuin influenssarokotteiden kanssa ei ole tietoja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

CAPVAXIVE-rokotteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

CAPVAXIVE-rokotteen antoa raskauden aikana voidaan harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin äidille ja sikiölle koituvat mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö CAPVAXIVE ihmisillä äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa CAPVAXIVE-rokotteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Naarasrotilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

CAPVAXIVE-rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainitut haittavaikutukset saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa kykyyn ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

CAPVAXIVE-rokotteen antamisen jälkeen yleisimmin ilmenneet haittavaikutukset vähintään 18-vuotiailla henkilöillä pyydettiin ilmoittamaan. Kokonaisuutena tarkasteltuna yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat pistoskohdan kipu (52,9 %), väsymys (25,3 %), päänsärky (17,7 %) ja lihaskipu (10,4 %).

Suurin osa CAPVAXIVE-rokotetta saaneilla henkilöillä ilmenneistä paikallisista ja systeemisistä haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita (voimakkuuden tai koon perusteella arvioituna) ja lyhytkestoisia (≤ 3 vuorokautta). Vaikeita reaktioita (määritelmän mukaan tapahtuma, joka esti normaaleja päivittäisiä toimia, tai pistoskohdan reaktio, jonka koko oli > 10 cm) ilmeni $\leq 1,0$ %:lla aikuisista (ks. taulukko 1).

Haittavaikutustaulukko

Ellei toisin mainita, esiintymistiheydet perustuvat CAPVAXIVE-rokotteen turvallisuusarviointiin kuudessa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimukset on tehty Amerikoissa, Euroopassa, Aasian ja Tyynenmeren alueella ja Afrikassa. Tutkimukseen osallistui 4 914 henkilöä, joiden ikä oli yli 18 vuotta ja joista osalla oli stabiili perussairaus.

Kaikilla ikäryhmillä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu tässä kohdassa elinjärjestelmittäin esiintymistiheyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysreaktio, mukaan lukien bronkospasmi	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli Oksentelu	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu*	Yleinen
	Nivelkipu	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan kipu Väsymys	Hyvin yleinen
	Pistoskohdan punoitus* Pistoskohdan turvotus* Kuume	Yleinen
	Pistoskohdan kutina Vilunväristykset Pistoskohdan mustelmanmuodostus	Melko harvinainen

* hyvin yleinen 18–49-vuotiailla

Muut erityisryhmät

Turvallisuus vähintään 65-vuotiailla

Paikallisia pistoskohdan reaktioita havaittiin vähintään 75-vuotiailla harvemmin kuin 65–74-vuotiailla tutkittavilla. CAPVAXIVE-rokotetta saaneilla 65–74-vuotiailla ja vähintään 75-vuotiailla tutkittavilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja muiden haittatapahtumien suhteen.

Turvallisuus HIV-positiivisilla aikuisilla

CAPVAXIVE-rokotteen turvallisuusprofiili HIV-positiivisilla aikuisilla oli yleisesti ottaen vastaavanlainen kuin 15-valenttisen konjugoidun pneumokokkrokotteen (PCV15) ja sen jälkeen annetun 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen (PPSV23) turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
PL55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

CAPVAXIVE-rokotteen yliannostus on epätodennäköinen, koska kyseessä on esitetyt ruisku.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, pneumokokkikrokotteet, ATC-koodi: J07AL02

Vaikutusmekanismi

CAPVAXIVE sisältää 21 *Streptococcus pneumoniae* -pneumokokkibakteerin kapselipolysakkaridia (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F ja 35B), joiden tiedetään myötävaikuttavan pneumokokkien patogeenisuuteen aikuisilla. Aktivoidun polysakkaridin kukin serotyyppi on erikseen konjugoitu kantajaproteiiniin (CRM₁₉₇), ja nämä serotyypit saavat elimistön muodostamaan vasta-aineita, jotka tehostavat pneumokokkien opsonisaatiota, fagosytoosia ja tuhoamista ja suojaavat siten pneumokokkitaudilta. CAPVAXIVE saa aikaan T-soluista riippuvaisen immuunivasteen. Kantajaproteiinispesifiset auttaja-T-solut tukevat serotyyppispesifisten B-solujen spesifisyyttä, toiminnallisuutta ja kypsymistä.

Luonnollisen *Streptococcus pneumoniae* -altistuksen tai pneumokokkikrokotuksen jälkeen kehittyvät immuunivasteet voidaan määrittää arvioimalla opsonofagosyyttistä aktiivisuutta (OPA) koskevia vasteita, joilla arvioidaan toiminnallisia vasta-aineita. Nämä vasta-aineet opsonoivat pneumokokkikapselin polysakkarideja ja esittelevät ne fagosyyteille, jotka ympäröivät ja sitten tappavat pneumokokin. OPA-vasteita pidetään pneumokokkitautia vastaan kehittyneen suojan tärkeänä immunologisena korvikemittarina aikuisilla. Tarkkoja kynnyksarvoja, jotka korreloisivat aikuisille muodostuvan suojan kanssa, ei ole määritelty. OPA-vasteiden ja kapselia vastaan kohdistuvien immunoglobuliini G (IgG) -vasteiden välillä on positiivinen korrelaatio.

CAPVAXIVE-rokotteen kaikille 21 serotyypille ja ristireaktiiviselle serotyypille 15B mitattiin serotyyppispesifiset immuunivasteet (OPA ja IgG) validoidulla MOPA-määrittelyllä (multiplexed opsonophagocytic assay) ja validoidulla Pn ECL -määrittelyllä (pneumokokin elektrokemiluminesenssi). Serotyyppi 15C edustaa immuunivastetta deOAc15B-polysakkaridille, sillä deOAc15B:n ja 15C:n molekyyilirakenteet ovat samankaltaiset.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus vähintään 18-vuotiailla

Amerikoissa, Euroopassa, Aasian ja Tyynenmeren alueella ja Afrikassa tehdyissä kuudessa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 003, tutkimussuunnitelma 004, tutkimussuunnitelma 005, tutkimussuunnitelma 006, tutkimussuunnitelma 007 ja tutkimussuunnitelma 010) arvioitiin CAPVAXIVE-rokotteen immunogeenisuutta 8 369:llä vähintään 18-vuotiaalla tutkittavalla, joista 5 450 sai CAPVAXIVE-rokotetta. Vaiheen 3 tutkimuksiin osallistui aikuisia eri ikäryhmistä. Noin 32 % oli 18–49-vuotiaita, 32 % oli 50–64-vuotiaita, 29 % oli 65–74-vuotiaita ja 8 % oli vähintään 75-vuotiaita. Rokotetuista 14 % oli aiemmin saanut muita pneumokokkikrokotteita ja 33 %:lla oli pneumokokkitaudin riskitekijöitä (esim. alkoholismi, krooninen sydänsairaus, krooninen maksasairaus, krooninen keuhkosairaus [mukaan lukien astma], diabetes, munuaissairaus, tupakointi). Noin 4 % oli HIV-positiivisia aikuisia, johon liittyy suuri pneumokokkitaudin riski.

Kussakin tutkimuksessa immunogeenisuutta arvioitiin serotyyppispesifisten OPA- ja IgG-vasteiden perusteella 1 kuukauden kuluttua rokotuksesta.

Kliiniset tutkimukset aikuisilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkikrokotetta

CAPVAXIVE-rokotteen tehokkuutta invasiivista pneumokokkitautia ja keuhkokuumetta vastaan aikuisilla arvioitiin sen perusteella, millainen rokotteen immunogeenisuus oli verrattuna myyntiluvallisen pneumokokkikrokotteen (20-valentinen konjugoitu pneumokokkikrokote [PCV20] ja PPSV23) immunogeenisuuteen.

Tutkimussuunnitelma 003

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 2 362 vähintään 50-vuotiasta tutkittavaa, jotka eivät olleet

aiemmin saaneet pneumokokkirokotetta, satunnaistettiin saamaan joko CAPVAXIVE-rokotetta tai PCV20-rokotetta. Immuunivaste, joka on arvioitu titterien geometrinen keskiarvojen (geometric mean titre, GMT) suhteen (CAPVAXIVE/PCV20) perusteella, on esitetty taulukossa 2.

CAPVAXIVE täytti ennalta määritellyn tilastollisen vähintään samanveroisuuden kriteerin verrattuna PCV20-rokotteeseen molemmissa rokotteissa mukana olevien 10 serotyypin osalta GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PCV20) perusteella arvioituna. Vähintään samanveroisuuden kriteeri täyttyi, jos kaksitahoisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli $> 0,5$. CAPVAXIVE-rokotteessa on 11 lisäserotyyppiä PCV20-rokotteeseen nähden, ja CAPVAXIVE täytti ennalta määritellyn paremmuuskriteerin verrattuna PCV20-rokotteeseen kaikkien paitsi yhden lisäserotyypin (15C) osalta GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PCV20) perusteella arvioituna. Tilastollinen paremmuuskriteeri täyttyi, jos kaksitahoisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli $> 2,0$ (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Serotyyppispesifisten OPA-titterien geometriset keskiarvot vähintään 50-vuotiailla tutkittavilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkrokotetta (tutkimussuunnitelma 003)

Pneumokokin serotyyppi	CAPVAXIVE (N = 1 179)		PCV20 (N = 1 177)		GMT-arvojen suhde* (CAPVAXIVE/PCV20) (95 %-n luottamusväli)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10 yhteistä serotyyppiä [†]					
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)
CAPVAXIVE-rokotteen 11 lisäserotyyppiä [‡]					
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)
Ristireaktiivinen serotyyppi					
15B	1 140	4 400,6	1 141	4 640,0	0,95 (0,84; 1,07)

* GMT-arvot, GMT-arvojen suhde ja 95 %-n luottamusvälit estimoitiiin cLDA-mallilla (constrained Longitudinal Data Analysis, rajattu pitkittäisaineistojen analyysi).

[†] Vähintään samanveroisuuden kriteeri täyttyi, jos estimoidun GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PCV20) kaksitahaisen 95 %-n luottamusvälin alaraja oli > 0,5.

[‡] Paremmuuskriteeri täyttyi, jos estimoidun GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PCV20) kaksitahaisen 95 %-n luottamusvälin alaraja oli > 2,0.

N = satunnaistettujen ja rokotettujen tutkittavien määrä; n = analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

CAPVAXIVE täytti paremmuuskriteerin verrattuna PCV20-rokotteeseen 10 lisäserotyypin osalta, kun tarkasteltiin CAPVAXIVE-rokotteen yhtätoista lisäserotyyppiä (lukuun ottamatta 15C:tä). Arviointiperusteena oli niiden tutkittavien osuus, joilla OPA-vasteet suurensivat vähintään nelinkertaisiksi, kun rokotusta edeltävää tilannetta verrattiin tilanteeseen 1 kuukauden kuluttua rokotuksesta. Paremmuuskriteerin määritelmä oli > 10 prosenttiyksikön ero CAPVAXIVE- ja PCV20-rokotteiden välillä.

Immuunivasteiden vertailu (immunobridging) 18–49-vuotiailla tutkittavilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkrokotetta

Kaksoissoikkoutetussa tutkimuksessa 18–49-vuotiaat tutkittavat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkrokotetta, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan CAPVAXIVE-rokotetta (N = 200) tai

PCV20-rokotetta (N = 100). OPA-vasteita arvioitiin vertaamalla CAPVAXIVE-rokotetta saaneiden 18–49-vuotiaiden henkilöiden ryhmää (N = 200) myös CAPVAXIVE-rokotetta saaneiden 50–64-vuotiaiden henkilöiden ryhmään (N = 589).

Immuunivasteiden vertailussa (immunobridging) CAPVAXIVE tuotti 18–49-vuotiailla tutkittavilla vähintään samanveroiset serotyyppispesifiset immuunivasteet kullekin rokotteen 21 serotyypille kuin 50–64-vuotiailla tutkittavilla, sillä GMT-arvojen suhteen kaksitahoisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli kunkin serotyypin kohdalla > 0,5 (ks. taulukko 3).

Taulukko 3: Serotyyppispesifisten OPA-titterien geometrinen keskiarvojen vertailu 18–49-vuotiailla ja 50–64-vuotiailla CAPVAXIVE-rokotetta saaneilla tutkittavilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkrokotetta (tutkimussuunnitelma 003)

Pneumokokin serotyyppi	18–49-vuotiaat (N = 200)		50–64-vuotiaat (N = 589)		GMT-arvojen suhde* [†] (18–49-vuotiaat/50–64-vuotiaat) (95 %:n luottamusväli)*
	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-arvot, GMT-arvojen suhde ja 95 %:n luottamusvälit estimoitettiin LDA-mallilla (Longitudinal Data Analysis, pitkittäisaineistojen analyysi).

[†] Immuunivasteiden vertailun (immunobridging) perusteella tehty johtopäätös perustuu siihen, että estimoidun GMT-arvojen suhteen (18–49-vuotiaat / 50–64-vuotiaat) 95 %:n luottamusvälin alaraja on > 0,5.

N = satunnaistettujen ja rokotettujen tutkittavien määrä; n = analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

Tutkimusasetelma 010

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 1 484 vähintään 50-vuotiaasta tutkittavaa, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkrokotetta, satunnaistettiin saamaan joko CAPVAXIVE- tai PPSV23-rokotetta. Tutkittavista 46 % oli 50–64-vuotiaita, 54 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 10 % oli vähintään 75-vuotiaita. Immuunivaste, joka on arvioitu GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PPSV23) perusteella, on esitetty taulukossa 4.

CAPVAXIVE täytti ennalta määritellyn tilastollisen vähintään samanveroisuuden kriteerin verrattuna PPSV23-rokotteeseen molemmissa rokotteissa mukana olevien 12 serotyypin osalta GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PPSV23) perusteella arvioituna. Vähintään samanveroisuuden kriteeri täyttyi, jos kaksitahoisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli > 0,5. CAPVAXIVE täytti ennalta määritellyn

paremmuuskriteerin verrattuna PPSV23-rokotteeseen CAPVAXIVE-rokotteen 9 lisäserotyypin osalta GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PPSV23) perusteella arvioituna. Tilastollinen paremmuuskriteeri täyttyi, jos kaksitahaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli > 2,0 (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Serotyyppispesifisten OPA-titterien geometriset keskiarvot vähintään 50-vuotiailla aikuisilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkirokotetta (tutkimussuunnitelma 010)

Pneumokokin serotyyppi	CAPVAXIVE (N = 739)		PPSV23 (N = 741)		GMT-arvojen suhde* (CAPVAXIVE/PPSV23) (95 %:n luottamusväli)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 yhteistä serotyyppiä [†]					
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)
CAPVAXIVE-rokotteen 9 lisäserotyyppiä [‡]					
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)
Ristireaktiivinen serotyyppi					
15B	716	5 157,3	727	3 243,2	1,59 (1,37; 1,85)

* GMT-arvot, GMT-arvojen suhde ja 95 %:n luottamusvälit estimoititiin cLDA-mallilla (constrained Longitudinal Data Analysis, rajattu pitkittäisaineistojen analyysi).

[†] Vähintään samanveroisuuden kriteeri täyttyi, jos estimoidun GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PPSV23) kaksitahaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli > 0,5.

[‡] Paremmuuskriteeri täyttyi, jos estimoidun GMT-arvojen suhteen (CAPVAXIVE/PPSV23) kaksitahaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli > 2,0.

N = satunnaistettujen ja rokotettujen tutkittavien määrä; n = analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

CAPVAXIVE täytti paremmuuskriteerin verrattuna PPSV23-rokotteeseen 8 lisäserotyypin osalta, kun tarkasteltiin CAPVAXIVE-rokotteen yhdeksää lisäserotyyppiä (lukuun ottamatta 15C:tä). Arviointiperusteena oli niiden tutkittavien osuus, joilla OPA-vasteet suurenevät vähintään nelinkertaisiksi, kun rokotusta edeltävää tilannetta verrattiin tilanteeseen 1 kuukauden kuluttua rokotuksesta. Paremmuuskriteerin määritelmä oli > 10 prosenttiyksikön ero CAPVAXIVE- ja PPSV23-rokotteiden välillä.

Kliiniset tutkimukset aikuisilla, jotka olivat aiemmin saaneet pneumokokkirokotteen

Tutkimusasetelma 006

Kuvailevaan vaiheen 3 tutkimukseen otettiin vähintään 50-vuotiaita tutkittavia, jotka olivat saaneet jonkin toisen pneumokokkirokotteen vähintään yhtä vuotta ennen tutkimukseen osallistumista. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan CAPVAXIVE-rokotetta tai toista pneumokokkirokotetta.

Kaikissa 3 kohortissa CAPVAXIVE oli immunogeeninen rokotteen kaikkien 21 serotyypin suhteen, kun arviointi tehtiin serotyyppispesifisten OPA-titterien geometristen keskiarvojen perusteella.

OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat yhteisten serotyyppien osalta yleisesti vastaavanlaiset molemmissa rokotusryhmissä ja vain CAPVAXIVE-rokotteessa olevien lisäserotyyppien osalta suuremmat CAPVAXIVE-ryhmässä.

Erityisryhmät

HIV-positiiviset aikuiset

Tutkimusasetelma 007

Kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistui 313 HIV-positiivista aikuista, joista osa oli aiemmin saanut pneumokokkrokotteen. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko CAPVAXIVE-rokotetta ja siitä 8 viikon kuluttua lumevalmistetta tai PCV15-rokotetta ja siitä 8 viikon kuluttua PPSV23-rokotetta (PCV15 + PPSV23). Seulontavaiheessa 6,7 %:lla rokotetuista tutkittavista CD4-positiivisten T-solujen määrä oli $\geq 50 - < 350$ solua/mikrol, 18,6 %:lla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli $\geq 350 - < 500$ solua/mikrol ja 74,7 %:lla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli ≥ 500 solua/mikrol; 83 %:lla HIV-virustaakka oli alle havaitsemisrajan (< 20 kopiota/ml).

CAPVAXIVE oli immunogeeninen rokotteen kaikkien 21 serotyypin suhteen, kun arviointi tehtiin serotyyppispesifisten OPA-titterien geometristen keskiarvojen perusteella 1 kuukauden kuluttua CAPVAXIVE-rokotteen annosta. CAPVAXIVE sai aikaan immuunivasteet, jotka olivat yleisesti vastaavanlaiset kuin PCV15- ja PPSV23-rokotteilla 13 yhteisen serotyypin osalta ja suuremmat CAPVAXIVE-rokotteen sisältämien 8 lisäserotyypin osalta. Arviointi tehtiin OPA-titterien geometristen keskiarvojen perusteella 1 kuukauden kuluttua CAPVAXIVE-rokotteen annosta ja 1 kuukauden kuluttua PCV15- ja PPSV23-rokotteiden annosta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset CAPVAXIVE-rokotteen käytöstä *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin aiheuttaman taudin ennaltaehkäisyssä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi (NaCl)
Histidiini
Polysorbaatti 20 (E432)
Kloorivetyhappo (HCl; pH:n säätämistä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

CAPVAXIVE on annettava mahdollisimman pian jääkaapista ottamisen jälkeen.

Säilyvyystiedot viittaavat siihen, että CAPVAXIVE säilyy korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa 96 tunnin ajan. Tämän ajanjakson lopussa CAPVAXIVE on käytettävä tai hävitettävä. Nämä tiedot on tarkoitettu avuksi terveydenhuollon ammattilaisille vain tilapäisen lämpötilapoikkeaman yhteydessä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml liuosta esitätetyssä kerta-annosruiskussa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (bromibutylikumia) ja kärkisuojuus (styreenibutadieeni- tai isopreenibromibutylikumia).

Pakkausissa on 1 tai 10 esitätettyä ruiskua joko ilman neuloja tai niin, että jokaisen ruiskun mukana on 1 erillinen neula tai 2 erillistä neulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

- Rokote on käytettävä sellaisena kuin se toimitetaan.
- Tarkasta liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Hävitä rokotte, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Kiinnitä ruiskuun neula, jossa on Luer-Lok-liitin, kiertämällä neulaa myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni ruiskussa.
- CAPVAXIVE-rokotteen saa antaa vain injektiona lihakseen. Tämä rokotte annetaan aikuisille mieluiten hartialihakseen (olkavarteen). Hermoihin tai verisuoniin tai niiden läheisyyteen injektioista on varottava.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.3.2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.