

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 20 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Pneumokok polysaccharid konjugeret vaccine (20-valent, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokok polysaccharid serotype 1 ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 3 ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 4 ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 5 ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 6A ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 6B ^{1,2}	4,4 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 7F ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 8 ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 9V ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 10A ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 11A ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 12F ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 14 ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 15B ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 18C ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 19A ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 19F ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 22F ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 23F ^{1,2}	2,2 mikrog
Pneumokok polysaccharid serotype 33F ^{1,2}	2,2 mikrog

¹Konjugeret til CRM₁₉₇ bærerprotein (ca. 51 mikrog pr. dosis)

²Adsorberet på aluminiumphosphat (0,125 mg aluminium pr. dosis)

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Prevenar 20 indeholder 0,1 mg polysorbat 80 pr. dosis på 0,5 ml, svarende til 0,2 mg/ml polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.
Vaccinen er en homogen, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom, pneumoni og akut otitis media forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos spædbørn, børn og unge i alderen 6 uger op til 18 år.

Aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom og pneumoni forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos personer i alderen 18 år og derover.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for oplysninger om beskyttelse mod specifikke pneumokok-serotyper.

Prevenar 20 skal anvendes ifølge officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Det anbefales, at spædbørn, som får en første dosis af Prevenar 20, fuldfører vaccinationsforløbet med Prevenar 20.

Vaccinationsplan for spædbørn og børn i alderen 6 uger til 15 måneder	
<i>4-dosis-serie (3-dosis-primærserie efterfulgt af en booster-dosis)</i>	Primærserien består af 3 doser, hver på 0,5 ml, hvor den første dosis sædvanligvis gives i 2-månedersalderen, med et interval på mindst 4 uger mellem doserne. Den første dosis kan gives fra 6-ugersalderen. Det anbefales at give den fjerde dosis (booster-dosis) i alderen 11 til 15 måneder (se pkt. 5.1).
Vaccinationsplan for personer i alderen 18 år og derover	
<i>Personer i alderen 18 år og derover</i>	Prevenar 20 skal administreres som en enkelt dosis til personer i alderen 18 år og derover. Behovet for revaccination med en efterfølgende dosis Prevenar 20 er ikke fastlagt. Der er ikke tilgængelige data om sekventiel vaccination med andre pneumokokvacciner eller en booster-dosis for Prevenar 20. På baggrund af de kliniske erfaringer med Prevenar 13 (en konjugeret pneumokokvaccine indeholdende 13 polysaccharidkonjugater, som også er i Prevenar 20) skal Prevenar 20 gives først, hvis anvendelse af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine (Pneumovax 23 [PPV23]) vurderes at være hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen eller begrænsede data om Prevenar 20 hos spædbørn under 6 uger, præmature, uvaccinerede ældre spædbørn eller delvist vaccinerede spædbørn og børn (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Nedenstående doseringsanbefalinger er fortrinsvis baseret på erfaringer med Prevenar 13.

Spædbørn under 6 uger

Prevenar 20s sikkerhed og virkning hos spædbørn under 6 uger er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Præmature spædbørn (under 37 ugers svangerskab)

Den anbefalede vaccinationsserie for Prevenar 20 består af 4 doser, hver på 0,5 ml. Primærserien til spædbørn består af 3 doser, hvor den første dosis gives i 2-månedersalderen, med et interval på mindst 4 uger mellem doserne. Den første dosis kan gives fra 6-ugersalderen. Det anbefales at give den fjerde dosis (booster-dosis) i alderen 11 til 15 måneder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Uvaccinerede spædbørn i alderen 7-12 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 4 uger mellem doserne. En tredje dosis anbefales i det andet leveår.

Uvaccinerede børn i alderen 12-24 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 8 uger mellem doserne.

Uvaccinerede børn i alderen 2-5 år

Én enkelt dosis på 0,5 ml.

Børn i alderen 15 måneder op til 5 år, som tidligere er fuldt vaccineret med Prevenar 13

Én enkelt dosis (0,5 ml) givet på individuelt grundlag i henhold til de officielle anbefalinger for at fremkalde immunresponser for de ekstra serotyper.

Hvis der er administreret Prevenar 13, skal der gå mindst 8 uger før administration af Prevenar 20 (se pkt. 5.1).

Børn i alderen 5-18 år, uanset tidligere Prevenar 13-vaccination

Én enkelt dosis (0,5 ml) givet på individuelt grundlag i henhold til de officielle anbefalinger.

Hvis der er administreret Prevenar 13, skal der gå mindst 8 uger før administration af Prevenar 20 (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Der foreligger ingen data vedrørende Prevenar 20 til særlige populationer.

Der er tilgængelig erfaring fra kliniske studier med Prevenar 13 (en konjugeret pneumokok polysaccharidvaccine med 13 serotyper, som også er i Prevenar 20) hos børn og voksne med højere risiko for pneumokokinfektion, herunder immunkompromitterede børn og voksne, som er inficeret med human immundefektvirus (hiv) eller har fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) samt børn med seglcellesygdom (SCD) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Baseret på disse data er følgende dosering anbefalet for Prevenar 13:

- Personer med øget risiko for pneumokokinfektion (fx personer med SCD eller hiv-infektion), herunder personer, som tidligere er blevet vaccineret med 1 eller flere doser af PPV23, blev anbefalet at få mindst 1 dosis af Prevenar 13.
- Hos personer, der har gennemgået HSCT, bestod den anbefalede vaccinationsserie af 4 doser hver på 0,5 ml. Den primære serie bestod af 3 doser, hvor den første dosis blev givet 3 til 6 måneder efter HSCT og med et interval på mindst 4 uger mellem doserne. Det blev anbefalet at give en booster-dosis 6 måneder efter den tredje dosis (se pkt. 5.1).

Den anbefalede dosering af Prevenar 13 kan tages i betragtning som vejledning for vaccination med Prevenar 20 i populationer med høj risiko. For oplysninger om respons på pneumokokvaccine hos immunkompromitterede personer, se pkt. 4.4 og 5.1.

Administration

Kun til intramuskulær anvendelse.

Vaccinen (0,5 ml) skal administreres som intramuskulær injektion, helst på den yderste del af forsiden af låret (m. vastus lateralis) hos spædbørn eller m. deltoideus på overarmen hos børn og voksne. Vær omhyggelig med at undgå injektion i eller nær nerver og blodkar ved administration af Prevenar 20.

For instruktioner om håndtering af vaccinen før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for difteritoksoid.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Prevenar 20 må ikke injiceres intravaskulært.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Som med alle vacciner til injektion skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Samtidige sygdomme

Vaccination skal udsættes hos personer, der lider af akut svær febersygdom. Tilstedeværelse af en lettere infektion, fx forkølelse, bør dog ikke medføre, at vaccinationen udskydes.

Trombocytopeni og koagulationslidelser

Der skal udvises forsigtighed ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller blødningsforstyrrelse, da der kan forekomme blødning efter en intramuskulær administration.

Risikoen for blødning hos patienter med koagulationslidelser skal evalueres omhyggeligt inden intramuskulær administration af en hvilken som helst vaccine, og subkutan administration skal overvejes, hvis den potentielle fordel tydeligt opvejer risiciene.

Beskyttelse mod pneumokoksygdom

Prevenar 20 beskytter kun mod de *Streptococcus pneumoniae*-serotyper, der er en del af vaccinen, og beskytter ikke mod andre mikroorganismer, som forårsager invasiv sygdom, pneumoni eller otitis media (OM). Som for alle vacciner gælder det, at Prevenar 20 muligvis ikke beskytter alle vaccinerede personer mod invasiv pneumokoksygdom, pneumoni eller OM. Kontakt den relevante nationale organisation for at få de seneste epidemiologiske oplysninger for dit land.

Immunkompromitterede personer

Der findes ingen data om sikkerhed og immunogenicitet af Prevenar 20 for personer i immunkompromitterede grupper. Vaccination skal overvejes individuelt.

Baseret på erfaringer med pneumokokvacciner kan nogle personer med ændret immunkompetence have reduceret immunrespons på Prevenar 20.

Personer med nedsat immunrespons, hvad enten det skyldes immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, hiv-infektion eller andet, kan have nedsat antistofrespons på aktiv immunisering. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Der foreligger data for sikkerhed og immunogenicitet hos personer med hiv-infektion, SCD eller med HSCT for Prevenar 13 (en pneumokokkonjugeret vaccine med 13 polysaccharidkonjugater, som også er i Prevenar 20) (se pkt. 4.8 og 5.1). Prevenar 20 skal anvendes i overensstemmelse med de officielle retningslinjer.

Hos voksne i alle undersøgte aldersgrupper, blev formelt kriterium for non-inferioritet opnået, dog med numerisk lavere geometrisk gennemsnitstitre (GMT'er) med Prevenar 20 for de fleste af serotyperne sammenlignet med Prevenar 13 (se pkt. 5.1). Hos børn blev der set numerisk lavere geometriske middelmålinger (GMC'er) af immunglobulin G (IgG) for alle fælles serotyper sammenlignet med Prevenar 13 (se pkt. 5.1). Den kliniske betydning af dette for immunkompromitterede personer kendes ikke.

Pædiatrisk population

Den potentielle risiko for apnø og behovet for respiratorisk overvågning i 48-72 timer bør overvejes, når den primære vaccinationsserie administreres til børn, der er født meget for tidligt (født $\leq$ 28 ugers svangerskab), og især hos dem med respiratorisk umodenhed i anamnesen. Da fordelene ved vaccination er høj i denne gruppe spædbørn, bør vaccination ikke tilbageholdes eller udskydes.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder polysorbat 80 (se pkt. 2). Polysorbat 80 kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Forskellige vacciner til injektion skal altid gives på forskellige vaccinationssteder.

Bland ikke Prevenar 20 med andre vacciner eller lægemidler i samme injektionssprøjte.

Pædiatrisk population

Hos spædbørn og børn i alderen 6 uger op til 5 år kan Prevenar 20 administreres samtidig med enhver af følgende vaccineantigener, enten som monovalente vacciner eller kombinationsvacciner: difteri-, stivkrampe-, acellulær kighoste-, hepatitis B-, *Haemophilus influenzae* type b-, inaktiveret polio-, mæslinge-, fåresyge-, røde hunde- og skoldkoppevaccine. I kliniske forsøg var det tilladt at administrere rotavirusvacciner samtidig med Prevenar 20, og der blev ikke observeret nogen sikkerhedsproblemer.

Personer i alderen 18 år og derover

Prevenar 20 kan administreres samtidig med sæsonbetinget influenzavaccine (kvadrivalent influenzavaccine, overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret). Hos patienter med underliggende lidelser, der er forbundet med en høj risiko for udvikling af livstruende pneumokoksygdom, kan det overvejes at separere administrationen af kvadrivalent influenzavaccine og Prevenar 20 (fx med cirka 4 uger). I et dobbeltblindet, randomiseret studie (B7471004) hos voksne i alderen 65 år og derover var immunresponsen formelt non-inferiør. Der sås dog numerisk lavere titre for alle de pneumokok-serotyper, der findes i Prevenar 20, ved administration samtidig med sæsonbetinget influenzavaccine (kvadrivalent influenzavaccine, overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret) sammenlignet med Prevenar 20 givet alene. Den kliniske betydning af dette fund kendes ikke.

Prevenar 20 kan administreres samtidig med COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret).

Der er ingen data om samtidig administration af Prevenar 20 med andre vacciner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om virkningen af Prevenar 20 på fertilitet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen data om anvendelse af Prevenar 20 til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet.

Administration af Prevenar 20 under graviditeten bør kun overvejes, når de potentielle fordele opvejer eventuelle potentielle risici for moderen og fosteret.

Amning

Det er ukendt, om Prevenar 20 udskilles i human mælk.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Prevenar 20 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de virkninger, der er nævnt under pkt. 4.8, kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Pædiatrisk population

Prevenar 20s sikkerhed blev evalueret hos 5.987 deltagere i alderen 6 uger op til 18 år i 5 kliniske studier (ét fase 2-studie og fire fase 3-studier), 4 randomiserede, dobbeltblindede, aktivt kontrollerede

kliniske studier og 1 enkeltarmet klinisk studie. 3.664 deltagere fik mindst 1 dosis af Prevenar 20, og 2.323 deltagere fik Prevenar 13 (kontrolovaccinen).

Deltagere i alderen 6 uger op til 15 måneder

Der blev gennemført kliniske studier med raske spædbørn i alderen 6 uger til under 15 måneder med enten en 3-dosis-serie eller en 4-dosis-serie (se pkt. 5.1). I disse studier med spædbørn fik 5.156 deltagere mindst 1 dosis vaccine: 2.833 fik Prevenar 20, og 2.323 fik Prevenar 13. I alt fik ca. 90 % af deltagerne i hver gruppe alle doser til og med den studiespecificerede småbarnsdosis. I alle studier blev der indsamlet oplysninger om lokale reaktioner og systemiske hændelser efter hver dosis, og bivirkninger blev indsamlet i alle studier fra den første dosis til og med 1 måned efter den sidste spædbarnsvaccination og fra småbarnsdosen til og med 1 måned efter småbarnsdosen. Alvorlige bivirkninger blev evalueret til og med 1 måned efter den sidste dosis i fase 3-studiet B7471012 (studie 1012) og til og med 6 måneder efter den sidste dosis i fase 3-studierne (studie 1011 og 1013) og fase 2-studiet (studie 1003).

Prevenar 20 var veltolereret ved administration i en 3-dosis- og en 4-dosis-serie i studierne pædiatriske populationer; der var lave hyppigheder af svære lokale reaktioner og systemiske hændelser, og de fleste reaktioner gik over inden for 1 til 3 dage. Procentdelene af deltagere med lokale reaktioner og systemiske hændelser efter Prevenar 20 svarede generelt til dem efter Prevenar 13. De hyppigst indberettede lokale reaktioner og systemiske hændelser efter en hvilken som helst dosis Prevenar 20 var irritabilitet, døsighed og smerter på injektionsstedet. I disse studier blev Prevenar 20 administreret sammen med eller tilladt administreret med visse rutinemæssige børnevacciner (se pkt. 4.5).

Studie 1012 var et pivotalt, dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret fase 3-studie, hvor 601 raske spædbørn fik Prevenar 20 som en 3-dosis-serie. De hyppigst indberettede (> 10 %) bivirkninger efter en hvilken som helst dosis Prevenar 20 var irritabilitet (71,0 % til 71,9 %), døsighed/øget søvn (50,9 % til 61,2 %), smerter på injektionsstedet (22,8 % til 42,4 %), nedsat appetit (24,7 % til 39,3 %), rødme på injektionsstedet (25,3 % til 36,9 %), hævelse på injektionsstedet (21,4 % til 29,8 %) og feber $\geq 38,0$ °C (8,9 % til 24,3 %). De fleste bivirkninger forekom inden for 1 til 2 dage efter vaccination og var af let eller moderat sværhedsgrad og kort varighed (1 til 2 dage).

Studie 1011, 1013 og 1003 var dobbeltblindede, randomiserede, aktivt kontrollerede studier, som inkluderede 2.232 raske spædbørn, som blev vaccineret med Prevenar 20 i en 4-dosis-serie. De hyppigst indberettede (> 10 %) bivirkninger, der blev observeret hos spædbørn efter en hvilken som helst dosis Prevenar 20, var irritabilitet (58,5 % til 70,6 %), døsighed/øget søvn (37,7 % til 66,2 %), smerter på injektionsstedet (32,8 % til 45,5 %), nedsat appetit (23,0 % til 26,4 %), rødme på injektionsstedet (22,6 % til 24,5 %) og hævelse på injektionsstedet (15,1 % til 17,6 %). De fleste bivirkninger var lette eller moderate efter vaccinationen, og de fleste reaktioner gik over inden for 1 til 3 dage. Svære reaktioner blev sjældent indberettet.

I studie 1013 var de lokale reaktioner og systemiske hændelser, der forekom i delgruppen med præmature spædbørn (111 spædbørn født efter 34 op til 37 ugers svangerskab), de samme som eller lavere end dem, der sås hos fuldbårne spædbørn i studiet. I delgruppen med præmature spædbørn var hyppigheden af en hvilken som helst rapporteret lokal reaktion 31,7 % til 55,3 % i Prevenar 20-gruppen, og en hvilken som helst systemisk hændelse var 65,0 % til 85,5 % i Prevenar 20-gruppen.

Deltagere i alderen 15 måneder op til 18 år

I fase 3-studiet B7471014 (studie 1014) fik 831 deltagere i alderen 15 måneder op til 18 år en enkelt dosis Prevenar 20 i 4 aldersgrupper (209 deltagere i alderen 15 op til 24 måneder, 216 deltagere i alderen 2 år op til 5 år, 201 deltagere i alderen 5 år op til 10 år og 205 deltagere i alderen 10 år op til 18 år). De deltagere, der var under 5 år, havde tidligere fået mindst 3 doser Prevenar 13.

De hyppigst indberettede (> 10 %) bivirkninger, der blev observeret efter en hvilken som helst dosis Prevenar 20 hos deltagere i alderen under 2 år, var irritabilitet (61,8 %), smerter på injektionsstedet (52,5 %), døsigthed/øget søvn (41,7 %), rødme på injektionsstedet (37,7 %), nedsat appetit (25,0 %), hævelse på injektionsstedet (22,1 %) og feber $\geq 38,0$ °C (11,8 %). Hos deltagere i alderen 2 år og derover var de hyppigst indberettede bivirkninger smerter på injektionsstedet (66,0 % til 82,9 %), muskelsmerter (26,5 % til 48,3 %), rødme på injektionsstedet (15,1 % til 39,1 %), træthed (27,8 % til 37,2 %), hovedpine (5,6 % til 29,3 %) og hævelse på injektionsstedet (15,6 % til 27,1 %).

Deltagere på 18 år og derover

Prevenar 20s sikkerhed blev evalueret hos 4.552 deltagere i alderen 18 år og derover i 6 kliniske studier (to fase 1, ét fase 2 og tre fase 3) og hos 2.496 deltagere i kontrolgrupperne.

I fase 3-studierne fik 4.263 deltagere Prevenar 20. Heriblandt 1.798 deltagere i alderen 18 til og med 49 år, 334 deltagere i alderen 50 til og med 59 år og 2.131 deltagere i alderen 60 år og derover (1.138 var i alderen 65 år og derover). Af de deltagere, der fik Prevenar 20 i fase 3-studierne, var 3.639 pneumokokvaccinenaive, 253 havde tidligere fået Pneumovax 23 (pneumokokpolysaccharidvaccine [23-valent]; PPV23) (≥ 1 til ≤ 5 år inden deltagelse), 246 havde tidligere kun fået Prevenar 13 (≥ 6 måneder inden deltagelse), og 125 havde tidligere fået Prevenar 13 og derefter PPV23 (dosis af PPV23 ≥ 1 år inden deltagelse).

Deltagere i fase 3-studiet B7471007 (det pivotale studie 1007) blev evalueret for bivirkninger i 1 måned efter vaccination og for alvorlige bivirkninger til og med 6 måneder efter vaccination. Studiet omfattede 447 deltagere i alderen 18 til 49 år, 445 deltagere i alderen 50 til 59 år, 1.985 deltagere i alderen 60 til 64 år, 624 deltagere i alderen 65 til 69 år, 319 deltagere i alderen 70 til 79 år og 69 deltagere ≥ 80 år.

Hos deltagere i alderen 18 til 49 år i studie 1007 og et fase 3 studie B7471008 (*Lot Consistency* studie 1008), var de hyppigst indberettede bivirkninger smerter på injektionsstedet (79,2%), muskelsmerter (62,9%), træthed (46,7%), hovedpine (36,7%) og ledsmerter (16,2%). Hos deltagere i alderen 50 til 59 år i studie 1007 var de hyppigst indberettede bivirkninger smerter på injektionsstedet (72,5%), muskelsmerter (49,8%), træthed (39,3%), hovedpine (32,3%) samt ledsmerter (15,4%). Hos deltagere ≥ 60 år i studie 1007 var de hyppigst bivirkninger smerter på injektionsstedet (55,4%), muskelsmerter (39,1%), træthed (30,2%), hovedpine (21,5%) og ledsmerter (12,6%). Disse var som regel lette eller moderate i intensitet og gik over inden for et par dage efter vaccination.

I fase 3-studiet B7471006 (studie 1006) blev Prevenar 20 evalueret hos deltagere i alderen ≥ 65 år med varierende tidligere pneumokokstatus (tidligere PPV23, tidligere Prevenar 13 eller tidligere Prevenar 13 efterfulgt af PPV23). I dette studie var de hyppigst indberettede bivirkninger hos deltagerne svarende til de hyppigst indberettede bivirkninger hos deltagere ≥ 60 år i studie 1007, med lidt større hyppighed af smerter på injektionsstedet (61,2%) hos deltagere, som tidligere havde fået Prevenar 13, og ledsmerter (16,8%), som tidligere havde fået Prevenar 13 efterfulgt af PPV23.

Tabel over bivirkninger

Nedenfor vises en tabel over bivirkninger fra det kliniske fase 2-studie med spædbørn og fase 3-studiet med pædiatriske og voksne populationer samt fra erfaring efter markedsføringen.

Bivirkninger fra kliniske studier

Da Prevenar 20 indeholder de samme 13 serotype-specifikke kapsulære polysaccharidkonjugater og de samme vaccinehjelpestoffer som Prevenar 13, er de bivirkninger, der allerede er identificeret for Prevenar 13, medtaget for Prevenar 20. Tabel 1 viser bivirkninger, der er indberettet i fase 2 spædbarnsstudiet og fase 3-studiet af pædiatriske og voksne populationer, baseret på den højeste hyppighed for bivirkninger, lokale reaktioner eller systemiske hændelser, efter vaccination i en Prevenar 20-gruppe eller integreret datasæt. Data fra kliniske studier med spædbørn afspejler Prevenar 20 administreret samtidigt med andre rutinemæssige børnevacciner.

Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse. De hyppigste og alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppigheden er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Prevenar 20

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Spædbørn/børn/unge		Voksne
		Alderen 6 uger op til 5 år	Alderen 5 år op til 18 år	
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktion, herunder ansigtsødem, dyspnø, bronkospasme	Sjælden ^a	-	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	Meget almindelig ^a	Meget almindelig ^a
Psykiske forstyrrelser	Irritabilitet	Meget almindelig	Meget almindelig ^a	-
	Gråd	Ikke almindelig ^a	-	-
Nervesystemet	Døsighed/øget søvn	Meget almindelig	Meget almindelig ^a	-
	Krampeanfald (herunder feberkrampe)	Ikke almindelig	-	-
	Hypotonisk-hyporesponsiv episode	Sjælden ^a	-	-
	Urolig søvn/mindre søvn	Meget almindelig ^a	Meget almindelig ^a	-
	Hovedpine	-	Meget almindelig	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig	Almindelig ^a	Ikke almindelig ^b
	Kvalme	-	-	Ikke almindelig
	Opkastning	Almindelig	Almindelig ^a	Ikke almindelig ^b
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig	Almindelig ^a	Ikke almindelig ^b
	Angioødem	-	-	Ikke almindelig
	Urticaria eller urticaria-lignende udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	-
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsmerter	-	Meget almindelig	Meget almindelig
	Ledsmerter	-	Almindelig	Meget almindelig

Tabel 1 Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Prevenar 20

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Spædbørn/børn/unge		Voksne
		Alderen 6 uger op til 5 år	Alderen 5 år op til 18 år	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber (pyreksi)	Meget almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Feber over 38,9 °C	Almindelig	-	-
	Træthed	-	Meget almindelig	Meget almindelig
	Erytem på vaccinationsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig ^b
	Induration/hævelse på vaccinationsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig ^b
	Erytem eller induration/hævelse på vaccinationsstedet (> 2,0-7,0 cm)	Meget almindelig (efter småbarnsdosis og hos større børn [i alderen 2 op til 5 år])	-	-
		Almindelig (efter spædbarnsserie)	-	-
	Erytem eller induration/hævelse på vaccinationsstedet (> 7,0 cm)	Ikke almindelig	-	-
	Smerter/ømhed på vaccinationsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
	Smerter/ømhed på vaccinationsstedet, der medfører begrænset bevægelse af ekstremitet	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig ^a
	Pruritus på vaccinationsstedet	-	-	Ikke almindelig
	Lymfadenopati	-	-	Ikke almindelig
	Urticaria på vaccinationsstedet	-	-	Ikke almindelig
	Kulderystelser	-	-	Ikke almindelig ^b
	Overfølsomhed på vaccinationsstedet	Sjælden ^c	-	-

- Disse hyppigheder er baseret på bivirkninger, der er indberettet i kliniske studier med Prevenar 13, da disse bivirkninger ikke blev indberettet i studier med Prevenar 20 til spædbørn (fase 2 og 3), børn og unge under 18 år samt voksne i alderen 18 år og derover (fase 3), og derfor er hyppigheden ikke kendt.
- Hændelser indberettet fra kliniske studier med Prevenar 13 til voksne med hyppigheden meget almindelig ($\geq 1/10$).
- Bivirkninger, som ikke er indberettet for Prevenar 13. Dog blev urticaria på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet og dermatitis på injektionsstedet indberettet i erfaringer efter markedsføring af Prevenar 13.

Sikkerhed ved samtidig vaccineadministration hos voksne

Når Prevenar 20 blev administreret til voksne i alderen ≥ 65 år sammen med en tredje dosis (booster) af en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret), lignede tolerabilitetsprofilen generelt den, der ses ved COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret) givet alene. Der var nogle få forskelle i

sikkerhedsprofilen ved sammenligning med administration af Prevenar 20 alene. I fase 3-studiet B7471026 (studie 1026) blev pyreksi (13,0 %) og kulderystelser (26,5 %) indberettet med hyppigheden ”meget almindelig” ved samtidig administration. Der var også 1 rapport om svimmelhed (0,5 %) i gruppen med samtidig administration.

Bivirkninger fra erfaringen efter markedsføringen

Tabel 2 omfatter bivirkninger, der er blevet spontant indberettet efter markedsføring af Prevenar 13 i pædiatriske og voksne populationer, og som også kan opstå med Prevenar 20. Erfaringer vedrørende sikkerheden af Prevenar 13 efter markedsføringen er relevante for Prevenar 20, da Prevenar 20 indeholder alle komponenter (polysaccharidkonjugater og hjælpestoffer) i Prevenar 13. Disse hændelser blev indberettet frivilligt fra en population, hvis størrelse er usikker. Derfor er det ikke muligt pålideligt at bedømme deres hyppighed eller at fastsætte en årsagssammenhæng med eksponering for vaccinen for alle hændelser.

Tabel 2. Bivirkninger fra erfaringer efter markedsføringen af Prevenar 13

Systemorganklasse	Hyppighed ikke kendt
Blod og lymfesystem	Lymfadenopati lokaliseret til området med vaccinationsstedet
Immunsystemet	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, herunder shock
Hud og subkutane væv	Angioødem, erytema multifforme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Dermatitis på vaccinationsstedet, urticaria på vaccinationsstedet, pruritus på vaccinationsstedet

Hændelser indberettet spontant fra erfaring efter markedsføringen af Prevenar 13. Derfor kan hyppighederne ikke estimeres fra forhåndenværende data for Prevenar 20 og anses for at være ”ikke kendt”.

Yderligere oplysninger om særlige populationer i studier med Prevenar 13

Deltagere i alderen 6 år op til 18 år med hiv-infektion har samme hyppighed af bivirkningerne i tabel 1, med undtagelse af feber (11 % til 19 %), ledsmerter (24 % til 42 %) og opkastning (8 % til 18 %), som forekom meget almindeligt. Deltagere i alderen over 18 år med hiv-infektion har samme hyppighed af bivirkningerne i tabel 1, med undtagelse af pyreksi (5 % til 18 %) og opkastning (8 % til 12 %), som forekom meget almindeligt, og kvalme (< 1% til 3%), som forekom almindeligt.

Deltagere i alderen 2 år op til 18 år, der har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation, har samme hyppighed af bivirkningerne i tabel 1, med undtagelse af smerter på vaccinationsstedet, der medfører begrænset bevægelse af ekstremitet (5 % til 15 %), opkastning (6 % til 21 %), diarré (15 % til 32 %) og ledsmerter (25 % til 32 %), som forekom meget almindeligt. Deltagere i alderen over 18 år, der har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation, har samme hyppighed af bivirkningerne i tabel 1, med undtagelse af pyreksi (4% til 15%), opkastning (6% til 21%) og diarré (25% til 36%), som forekom meget almindeligt.

Deltagere i alderen 6 år op til 18 år med SCD har samme hyppighed af bivirkningerne i tabel 1, med undtagelse af smerter på vaccinationsstedet, der medfører begrænset bevægelse af ekstremitet (11 % til 16 %), feber (21 % til 22 %), opkastning (13 % til 15 %), diarré (13 % til 25 %) og ledsmerter (40 % til 45 %), som forekom meget almindeligt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering af Prevenar 20 er usandsynligt, da vaccinen leveres i en fyldt injektionssprøjte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: vacciner, pneumokokvacciner; ATC-kode: J07AL02

Virkningsmekanisme

Prevenar 20 indeholder 20 kapsulære pneumokok polysaccharider, som alle er konjugeret til CRM₁₉₇ bærerprotein, der modificerer immunresponsen på polysaccharidet fra et T-celleafhængigt respons til et T-celleafhængigt respons. Det T-celleafhængige respons fører til et styrket antistofrespons og inducerer funktionelle antistoffer (forbundet med opsonisering, fagocytose og destruktion af pneumokokker) for at beskytte mod pneumokoksygdom samt til dannelse af B-hukommelsesceller, hvilket tillader et anamneserelateret (booster-) respons ved fornyet eksponering for bakterien.

Immunrespons hos børn og voksne efter eksponering for *Streptococcus pneumoniae* eller efter pneumokokvaccination kan bestemmes ved at måle immunglobulin G (IgG)- eller opsonofagocytoseaktivitet (OPA)-respons. OPA måler funktionelle antistoffer og anses for at være en vigtig immunologisk surrogatmarkør for beskyttelse mod pneumokoksygdom hos voksne. Hos børn anvendes flere immunogenicitetskriterier til klinisk evaluering af konjugerede pneumokokvacciner, herunder den andel af vaccinerede børn, der opnår serotype-specifikt IgG-antistofniveau svarende til $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ vha. WHO ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) eller en tilsvarende analysespecifik værdi. Serotype-specifikke immunrespons, der korrelerer med individuel beskyttelse mod pneumokoksygdom, ikke blevet tydeligt defineret.

Klinisk virkning

Der er ikke udført virkningsstudier med Prevenar 20.

Immunogenicitetsdata

Kliniske studier med Prevenar 20 med spædbørn, børn og unge

Immunogenicitet blev vurderet vha. serotypespecifikke IgG-responsrater (andelen af deltagere med et serotypespecifikt IgG-niveau på $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ eller en tilsvarende analysespecifik værdi) og GMC'er af IgG 1 måned efter primærserien og 1 måned efter småbarnsdosen. OPA GMT'er blev også målt 1 måned efter primærserien og efter småbarnsdosen. Den prædefinerede koncentration svarende til $0,35 \mu\text{g/ml}$ i WHO ELISA (eller tilsvarende analysespecifik tærskelværdi) er kun relevant på populationsniveau og kan ikke bruges til at forudsige den enkeltes eller en serotypespecifik beskyttelse mod IP. Der findes intet korrelat for beskyttelse for pneumoni og akut otitis media (akut OM).

To kliniske fase 3-studier (studie 1011 og studie 1012) og ét klinisk fase 2-studie (studie 1003) evaluerede Prevenar 20s immunogenicitet i en 3-dosis- eller en 4-dosis-serie hos spædbørn. Ét fase 3-studie B7471027 (studie 1027) evaluerede immunogenicitet ved en enkelt booster-dosis eller 2 doser Prevenar 20 hos småbørn i alderen 12 måneder til under 24 måneder efter 2 tidligere spædbarnsdoser Prevenar 13. Ét fase 3-studie (studie 1014) med børn i alderen 15 måneder op til 18 år evaluerede en enkelt dosis Prevenar 20.

Immunrespons efter 3 og 4 doser i en 4-dosis-spædbarnsvaccinationsserie

I studie 1011, som blev gennemført i USA og Puerto Rico, blev 1.991 raske spædbørn i alderen fra 2 måneder (≥ 42 til ≤ 98 dage) på tidspunktet for samtykke og som var født > 36 ugers svangerskab randomiseret (1:1) og vaccineret med enten Prevenar 20 eller Prevenar 13, da de var ca. 2, 4, 6 og

12 til 15 måneder. Deltagerne fik også andre børnevacciner, herunder en kombinationsvaccine bestående af difteri-, stivkrampe-, kighoste- (acellulær), hepatitis B- (rDNA), polio- (inaktiveret) og en *Haemophilus influenzae* type b-konjugeret vaccine (adsorberet) sammen med alle 3 doser og en kombineret mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-vaccine samt en skoldkoppevaccine ved småbarnsdosen. Samtidig administration af rotavirus- og influenzavacciner var tilladt i studiet.

Én måned efter den tredje spædbarnsdosis blev *non-inferioritet* (NI) for forskellen i procent af deltagere med specificerede serotypespecifikke IgG-koncentrationer (med NI-kriteriet 10 %) opnået for 9 af de 13 matchede serotyper men ikke nået for 4 serotyper (serotype 3, 4, 9V og 23F) (tabel 3). Seks af de 7 yderligere serotyper nåede også kriteriet for non-inferioritet ved sammenligning med det laveste resultat for en vaccineserotype i Prevenar 13-gruppen (bortset fra serotype 3); serotype 12F nåede ikke det statistiske kriterium for non-inferioritet. IgG-GMC'er 1 måned efter dosis 3 af Prevenar 20 var non-inferior (med NI-kriteriet 0,5 for IgG) i forhold til dem i Prevenar 13-gruppen for alle 13 matchede serotyper. NI-kriteriet blev også nået for de 7 yderligere serotyper i forhold til den laveste IgG-GMC (bortset fra serotype 3) blandt vaccineserotyperne i Prevenar 13-gruppen (tabel 3).

Antistofniveauerne for alle 7 yderligere serotyper var markant højere end de tilsvarende serotyper i Prevenar 13-gruppen (tabel 3 og 4).

Én måned efter småbarnsdosen blev NI for IgG-GMC'er (med NI-kriteriet 0,5 for IgG-GMR) nået for alle 13 matchede serotyper. NI-kriteriet blev også nået for de 7 yderligere serotyper i forhold til den laveste IgG-GMC (bortset fra serotype 3) blandt vaccineserotyperne i Prevenar 13-gruppen (tabel 4). Non-inferioritet blev ikke formelt testet for dette endepunkt, men de observerede forskelle (Prevenar 20 – Prevenar 13) i procentdele af deltagere med specificerede serotypespecifikke IgG-koncentrationer 1 måned efter dosis 4 var større end -10 % for alle 13 matchede serotyper bortset fra serotype 3 (-16,4 %; CI -21,0 %; -11,8 %). For de 7 yderligere serotyper lå de observerede forskelle i procentdele af deltagere med specifikke serotypespecifikke IgG-koncentrationer 1 måned efter dosis 4 i intervallet -11,5 % (serotype 12F) til 1,8 % (serotype 15B, 22F og 33F) (tabel 4).

Tabel 3. Procentdele af deltagere med specificerede pneumokok-IgG-koncentrationer og pneumokok-IgG-GMC'er (µg/ml) én måned efter dosis 3 af en 4-dosis-serie, studie 1011^a						
	Procentdele af deltagere med specificerede IgG-koncentrationer^b			IgG-GMC'er		
	Prevenar 20 N^c = 831-833	Prevenar 13 N^c = 801-802	Forskel (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N^c = 831-833	Prevenar 13 N^c = 801-802	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (95 % CI^d)	GMC^e	GMC^e	GMR (95 % CI^e)
Serotyper						
1	84,9	91,1	-6,3 (-9,4; -3,1)	0,74	1,14	0,65 (0,59; 0,72)
3	40,5	55,2	-14,8 (-19,5; -10,0)	0,36	0,51	0,70 (0,64; 0,76)
4	78,2	87,5	-9,4 (-13,0; -5,8)	0,75	1,08	0,70 (0,63; 0,78)
5	86,2	90,5	-4,3 (-7,5; -1,2)	0,66	0,96	0,69 (0,61; 0,77)
6A	94,2	96,1	-1,9 (-4,0; 0,2)	1,95	2,69	0,72 (0,65; 0,81)
6B	88,3	92,4	-4,1 (-7,0; -1,2)	0,61	1,02	0,60 (0,51; 0,70)
7F	96,4	97,3	-0,9 (-2,6; 0,9)	1,71	2,29	0,75 (0,69; 0,81)

Tabel 4. Procentdele af deltagere med specificerede pneumokok-IgG-koncentrationer og pneumokok-IgG-GMC'er (µg/ml) én måned efter dosis 4 af en 4-dosis-serie, studie 1011^a

	Procentdele af deltagere med specificerede IgG-koncentrationer ^b			IgG-GMC'er		
	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Forskel (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (95 % CI ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (95 % CI ^e)
Serotyper						
1	95,5	98,1	-2,6 (-4,5; -0,9)	1,47	2,12	0,69 (0,63; 0,76)
3	60,8	77,2	-16,4 (-21,0; -11,8)	0,56	0,85	0,66 (0,61; 0,73)
4	98,8	98,9	-0,1 (-1,3; 1,1)	3,77	4,84	0,78 (0,70; 0,86)
5	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	1,87	2,51	0,74 (0,67; 0,82)
6A	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	9,01	11,69	0,77 (0,70; 0,85)
6B	99,1	99,5	-0,4 (-1,4; 0,6)	4,01	5,74	0,70 (0,62; 0,79)
7F	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	3,91	5,18	0,76 (0,70; 0,82)
9V	98,3	98,9	-0,6 (-2,0; 0,6)	3,44	4,30	0,80 (0,73; 0,88)
14	99,2	99,6	-0,4 (-1,4; 0,5)	5,68	6,34	0,90 (0,81; 1,00)
18C	97,6	97,9	-0,2 (-1,8; 1,3)	3,46	4,69	0,74 (0,67; 0,82)
19A	99,9	99,7	0,1 (-0,5; 0,9)	3,53	4,13	0,85 (0,77; 0,94)
19F	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	5,01	5,79	0,86 (0,78; 0,96)
23F	96,6	97,9	-1,3 (-3,1; 0,4)	3,95	6,18	0,64 (0,57; 0,72)
Yderligere serotyper						
8	99,2	97,9 ^f	1,4 (0,1; 2,8)	3,97	2,12 ^g	1,87 (1,71; 2,06)
10A	98,7	97,9 ^f	0,8 (-0,5; 2,3)	6,22	2,12 ^g	2,94 (2,64; 3,26)
11A	98,7	97,9 ^f	0,8 (-0,5; 2,3)	3,53	2,12 ^g	1,67 (1,51; 1,84)
12F	86,4	97,9 ^f	-11,5 (-14,3; -8,9)	1,85	2,12 ^g	0,88 (0,79; 0,97)
15B	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	12,59	2,12 ^g	5,95 (5,39; 6,55)
22F	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	10,60	2,12 ^g	5,01 (4,54; 5,52)
33F	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	9,31	2,12 ^g	4,40 (3,99; 4,85)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; dLIA = Luminex-baseret direkte immunoassay; ELISA = enzymlinket immunosorbent assay; GMC = geometrisk middelmiddelværdi; GMR = geometrisk middelforhold; IgG = immunglobulin G; LLOQ = nedre grænse for kvantificering.

Bemærk: Non-inferioritet for en serotype blev besluttet, hvis den nedre grænse for 2-sidet 95 % CI for GMR (Prevenar 20 til Prevenar 13) var $> 0,5$ for den pågældende serotype.

Bemærk: Analyseresultater under LLOQ blev fastsat til $0,5 \times \text{LLOQ}$ i analysen.

- a. Studie 1011 blev gennemført i USA og Puerto Rico (NCT04382326).
- b. Specificerede niveauer for 13vPnC-serotyperne er fra et publiceret bridgingstudie (Tan CY, et al. 2018) med anvendelse af resultater fra efter primære spædbarnsdoser, før småbørnsdoser og efter småbørnsdoser (plan med 3 spædbarnsdoser efterfulgt af en småbørnsdosis) bortset fra serotype 19A, som kun anvendte resultater fra efter primære spædbarnsdoser. For de yderligere 7 serotyper er specificerede niveauer fra en konkordansevaluering (klinisk dLIA som re-test af ELISA) af data fra fase 2-studiet B7471003, som også anvender vaccinationsplanen med 3 spædbarnsdoser efterfulgt af en småbørnsdosis.
- c. N = antal deltagere med valide IgG-koncentrationer.
- d. To-sidet CI baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden.
- e. GMC'er, GMR'er og tilknyttede 2-sidede CI'er blev beregnet ved at eksponentiere middelværdier og middelforskelle (Prevenar 20 – Prevenar 13) for logaritmerne af koncentrationerne og tilknyttede CI'er (baseret på Students t-distribution).
- f. For procentvis forskelle af de 7 yderligere serotyper blev IgG-resultaterne fra serotype 18C eller 23F (Prevenar 13-serotypen med den laveste procentdel bortset fra serotype 3) i Prevenar 13-gruppen anvendt til sammenligning. Procentdele af deltagere med specificerede IgG-koncentrationer for serotype 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F og 33F i Prevenar 13-gruppen var henholdsvis 4,2 %, 2,2 %, 3,8 %, 0,1 %, 3,1 %, 1,7 % og 2,3 %.
- g. For GMR for de 7 yderligere serotyper blev IgG-resultaterne fra serotype 1 (Prevenar 13-serotypen med den laveste GMC bortset fra serotype 3) i Prevenar 13-gruppen anvendt til sammenligning for non-inferioritet. IgG-GMC'er for serotype 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F og 33F i Prevenar 13-gruppen var henholdsvis 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,00 µg/ml og 0,01 µg/ml.

OPA-GMT'er for de 13 matchede serotyper i Prevenar 20-gruppen var generelt sammenlignelige med OPA-GMT'er i Prevenar 13-gruppen 1 måned efter den tredje spædbarnsdosis, og de var lidt lavere end i Prevenar 13-gruppen for de fleste serotyper efter småbørnsdosen. Der er variabilitet i OPA-data på grund af det lave antal deltagere, og fortolkning af den kliniske relevans af lidt lavere OPA-GMT'er kendes ikke. De observerede OPA-GMT'er for de 7 yderligere serotyper var markant højere i Prevenar 20-gruppen end Prevenar 13-gruppen. Immunrespons med Prevenar 20 viser også boosting af IgG-koncentrationer og OPA-GMT'er efter småbørnsdosen, hvilket indikerer, at der var fremkaldt et hukommelsesrespons ved den 3. spædbarnsdosis.

Pneumokok-IgG-immunrespons efter 2. og 3. dosis af 3-dosis-vaccinationsserier

I studie 1012, blev 1.204 spædbørn i 2-månedersalderen (≥ 42 til ≤ 112 dage) på tidspunktet for samtykke og født > 36 ugers svangerskab randomiseret (1:1) og vaccineret med enten Prevenar 20 eller Prevenar 13. Den første dosis blev givet ved indskrivning, den anden dosis blev givet ca. 2 måneder senere, og den tredje dosis blev givet ca. i 11-12-månedersalderen.

En måned efter 2 spædbarnsdoser var de observerede IgG-GMC'er for 9 af de 13 matchede serotyper non-inferiore i forhold til dem i Prevenar 13-gruppen og 4 af de 13 matchede serotyper 6A, 6B, 9V og 23F nåede ikke det statistiske 2-folds-kriterium for non-inferioritet. Procentdelen af deltagere med på forhånd definerede serotypespecifikke IgG-koncentrationer 1 måned efter dosis 2 af Prevenar 20 for 4 af de matchede serotyper var non-inferiore i forhold til dem i Prevenar 13-gruppen baseret på et kriterium for non-inferioritet på 10 %; og 9 af de 13 matchede serotyper (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 18C og 23 F) opnåede ikke non-inferioritet.

Immunreaktionerne på de yderligere 7 serotyper efter Prevenar 20 var non-inferiore i forhold til den laveste IgG GMC blandt de 13 serotyper (serotype 6B) i Prevenar 13. For de 7 yderligere serotyper var procentdelene af deltagere med på forhånd definerede serotypespecifikke IgG-koncentrationer 1 måned efter dosis 2 af Prevenar 20 for 5 af de yderligere 7 serotyper non-inferiore i forhold til serotypen med den laveste procentdel blandt de 13 serotyper (serotype 6B) i Prevenar 13-gruppen, og serotype 10A og 12F nåede ikke det statistiske kriterium for non-inferioritet. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. Desuden var IgG-GMC'erne for de 7 yderligere serotyper højere sammenlignet med IgG-GMC'erne fra de tilsvarende serotyper i Prevenar 13-gruppen efter 2 spædbarnsdoser. En måned efter den tredje (småbørns-) dosis af Prevenar 20 var de observerede IgG-GMC'er non-inferiore i forhold til Prevenar 13-gruppen for 12 af de 13 matchede serotyper, bortset fra serotype 6B og alle 7 yderligere serotyper var non-inferiore i forhold til den laveste IgG-GMC i

Prevenar 13-gruppen. Desuden var IgG-GMC'er for de 7 yderligere serotyper højere sammenlignet med Prevenar 20 IgG-GMC'er fra de tilsvarende serotyper i Prevenar 13-gruppen efter småbarnsdosen.

Funktionelt respons, som målt ved OPA-GMT'er, for de 13 matchede serotyper 1 måned efter den anden spædbarnsdosis og 1 måned efter småbarnsdosen i Prevenar 20-gruppen var generelt tilsvarende de observerede OPA-GMT'er i Prevenar 13-gruppen for de fleste serotyper, og de observerede OPA-GMT'er var markant højere for de 7 yderligere serotyper på begge tidspunkter i Prevenar 20-gruppen end i Prevenar 13-gruppen. Stigninger i IgG og OPA-antistofresponser efter Prevenar 20 fra efter dosis 2 til efter dosis 3 blev observeret for alle 20 serotyper, herunder dem, der ikke havde nået non-inferioritet, hvilket tyder på immunologisk hukommelse.

Børn i alderen 12 måneder til under 18 år (studie 1027 og 1014)

Børn i alderen 12 måneder til under 24 måneder, som tidligere er blevet vaccineret med Prevenar 13 (studie 1027)

I et delvist dobbeltblindet, randomiseret multicenterstudie (studie 1027) blev der indskrevet 356 deltagere i alderen 12 måneder til under 24 måneder, som tidligere havde fået 2 spædbarnsdoser Prevenar 13. Deltagerne blev randomiseret til at få enten 1 eller 2 småbarnsdoser Prevenar 20 eller en enkelt dosis Prevenar 13 (kontrol). I den gruppe, der fik 2 doser Prevenar 20, blev den anden dosis givet ca. 2 måneder efter dosis 1.

IgG-immunresponsen på de 13 matchede serotyper blev observeret efter 1 eller 2 doser Prevenar 20, og de observerede IgG-GMC'er var numerisk højere for de fleste af de 13 matchede serotyper efter 1 dosis Prevenar 20 end efter 2 doser Prevenar 20. De observerede IgG-GMC'er 1 måned efter den sidste vaccination for de 13 matchede serotyper var lavere efter 1 eller 2 doser Prevenar 20 end efter 1 dosis Prevenar 13. IgG-immunresponsen på alle 7 yderligere serotyper blev observeret efter 1 eller 2 doser Prevenar 20, og IgG-responserne var numerisk højere efter 2 doser Prevenar 20 end efter en enkelt dosis. De observerede IgG-GMC'er for alle 7 yderligere serotyper (som ikke var omfattet af Prevenar 13) var lave 1 måned efter en enkelt småbarnsdosis Prevenar 13.

OPA-responser blev fremkaldt for alle 20 serotyper med lignende tendenser, som beskrevet herover for IgG GMCs.

Børn og unge i alderen 15 måneder op til 18 år (studie 1014)

I et enkeltarmet multicenterstudie (studie 1014) blev deltagerne indskrevet i studiet efter aldersgruppe (ca. 200 deltagere pr. gruppe) til at få en enkelt dosis Prevenar 20 som beskrevet nedenfor.

Børn i alderen 15 måneder op til 24 måneder, som tidligere er blevet vaccineret med Prevenar 13

I aldersgruppen 15 måneder op til 24 måneder var deltagerne tidligere blevet vaccineret med 3 eller 4 doser Prevenar 13. Stigninger i IgG-koncentrationer fra før vaccination til 1 måned efter Prevenar 20 blev observeret for alle 20 vaccineserotyper. Observeret geometrisk middelværdi for foldstigning (GMFR) for IgG for de 7 yderligere serotyper lå i intervallet 27,9 til 1.847,7.

Børn i alderen 24 måneder op til 5 år, som tidligere er blevet vaccineret med Prevenar 13

I aldersgruppen 24 måneder op til 5 år var deltagerne tidligere blevet vaccineret med 3 eller 4 doser Prevenar 13. Stigninger i IgG-koncentrationer fra før til 1 måned efter Prevenar 20 blev observeret for alle 20 vaccineserotyper. Observeret IgG-GMFR for de 7 yderligere serotyper lå i intervallet 36,6 til 796,2. For de 7 yderligere serotyper havde 71,2 % til 94,6 % en ≥ 4 -folds stigning i OPA-titre.

Børn og unge i alderen 5 år op til 18 år, som ikke tidligere er blevet vaccineret eller er blevet vaccineret med Prevenar 13

Hos deltagere i alderen 5 år op til 10 år og 10 år op til 18 år, uafhængigt af tidligere vaccinationsstatus med Prevenar 13. Prevenar 20 fremkaldte robust IgG- og OPA-immunrespons over for de 20 vaccineserotyper efter en enkelt dosis hos de deltagere, der var i alderen 5 år op til 18 år. OPA-GMFR lå i intervallet 11,5 til 499,0 for de 7 yderligere serotyper, og stigninger i OPA-GMT'er blev observeret for alle 20 vaccineserotyper.

Præmature spædbørn

Der foreligger ingen immunogenicitetsdata med Prevenar 20 hos præmature spædbørn. På baggrund af erfaringerne med Prevenar og Prevenar 13 fremkaldes der immunrespons hos præmature spædbørn. Det kan dog være lavere end hos fuldbårne spædbørn. Prevenar 20s sikkerhed og tolerabilitet blev evalueret i fase 3-studiet (studie 1013), som inkluderede 111 let præmature spædbørn (født mellem 34 og 37 ugers svangerskab) fra den samlede studiepopulation. Deltagerne blev randomiseret til at få en 4-dosis-serie af enten Prevenar 20 (N = 77) eller Prevenar 13 (N = 34).

Kliniske studier med Prevenar 20 hos voksne

Der blev gennemført tre kliniske fase 3-studier, B7471006, B7471007 og B7471008 (studie 1006, studie 1007 og studie 1008) i USA og Sverige, som evaluerede Prevenar 20s immunogenicitet hos voksne i forskellige aldersgrupper, og hos deltagere, der enten var pneumokokvaccinenaive eller tidligere var blevet vaccineret med Prevenar 13, PPV23 eller begge.

Alle studierne omfattede raske deltagere eller immunkompetente deltagere med stabile underliggende lidelser, herunder kronisk kardiovaskulær sygdom, kronisk lungesygdom, nyrelidelser, diabetes mellitus, kronisk leversygdom samt lidelser og adfærd med medicinsk risiko (f.eks. rygning), som vides at øge risikoen for alvorlig pneumokokpneumoni og IPD. I det pivotale studie (studie 1007) blev disse risikofaktorer identificeret hos 34%, 32% og 26% af deltagerne i aldersgrupperne henholdsvis 60 år og derover, 50 til 59 år og 18 til 49 år. En stabil medicinsk lidelse blev defineret som en medicinsk lidelse, som ikke krævede signifikant ændring i behandlingen i de forudgående 6 uger (dvs. ændring til en ny behandlingskategori som følge af forværring af sygdommen) eller hospitalsindlæggelse på grund af forværring af sygdommen inden for 12 uger før administration af studie vaccinen.

I alle studier blev immunresponsen fremkaldt af Prevenar 20 og kontrol-pneumokokvaccinerne målt med en OPA-analyse (opsonofagocytoseaktivitet). OPA-analyser måler funktionelle antistoffer mod *Streptococcus Pneumoniae*.

Sammenligning af Prevenar 20s immunrespons over for Prevenar 13 og PPV23

I et randomiseret, aktivt kontrolleret, dobbeltblindet klinisk studie af non-inferioritet (det pivotale studie 1007) med Prevenar 20 i USA og Sverige deltog pneumokokvaccinenaive deltagere i alderen 18 år og derover i 1 af 3 kohorter baseret på deres alder ved deltagelsesstart (18 til 49, 50 til 59 og ≥ 60 år), hvor de blev randomiseret til at få Prevenar 20 eller kontrol. Deltagerne på 60 år og derover blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få Prevenar 20 (n = 1.507) efterfulgt 1 måned senere af administration af saltvand (placebo) eller Prevenar 13 (n = 1.490) og administration af PPV23 1 måned senere. Deltagere i alderen 18 til 49 år og 50 til 59 år blev randomiseret i forholdet 3:1; de fik en dosis Prevenar 20 (18 til 49 år: n = 335, 50 til 59 år: n = 334) eller Prevenar 13 (18 til 49 år: n = 112, 50 til 59 år: n = 111).

Serotype-specifikke OPA-GMT'er blev målt inden den første vaccination og 1 måned efter hver vaccination. Der blev erklæret non-inferioritet af immunresponsen, OPA-GMT'er 1 måned efter vaccination, med Prevenar 20 over for en kontrolvaccine for en serotype, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-ratioen (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPV23) for den pågældende serotype var større end 0,5.

Hos deltagere i alderen 60 år og derover var immunresponsen på alle 13 matchende serotyper fremkaldt af Prevenar 20 non-inferiort i forhold til immunresponsen fremkaldt af Prevenar 13 for de samme serotyper 1 måned efter vaccination. Generelt blev der observeret lavere geometriske middeltitre med Prevenar 20 i de matchende serotyper sammenlignet med Prevenar 13 (tabel 5). Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

Immunresponsen induceret af Prevenar 20 på 6/7 yderligere serotyper var non-inferiort i forhold til dem, der blev induceret af PPV23 ved de samme serotyper 1 måned efter vaccination. Responsen på serotype 8 nåede ikke det præspecificerede kriterium for statistisk non-inferioritet (nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-ratioen er 0,49 i stedet for > 0,50) (tabel 5). Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke. Understøttende analyser for andre endepunkter for serotype 8 i Prevenar 20-gruppen viste gunstige resultater. Disse omfatter en GMFR på 22,1 fra før vaccination til 1 måned efter vaccination, 77,8% af deltagerne opnåede en ≥ 4 -fold stigning i OPA-titre fra før vaccination til 1 måned efter vaccination, og 92,9% af deltagerne opnåede OPA-titre $\geq$ LLOQ 1 måned efter vaccination.

Tabel 5. OPA-GMT'er 1 måned efter vaccination hos deltagere i alderen 60 år og derover, som fik Prevenar 20, sammenlignet med Prevenar 13 for de 13 matchede serotyper og med PPV23 for de 7 yderligere serotyper (studie 1007)^{a,b,c,d}

	Prevenar 20 (N = 1.157-1.430)	Prevenar 13 (N = 1.390-1.419)	PPV23 (N = 1.201-1.319)	Vaccinesammenligning	
	GMT^e	GMT^e	GMT^e	GMT-ratio^e	95% CI^e
Serotype					
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
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
Yderligere serotyper					
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

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = *geometric mean titre*; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N = antal deltagere; OPA = opsonofagocytoseaktivitet; PPV23 = pneumokok polysaccharidvaccine (23-valent).

- Studie 1007 blev gennemført i USA og Sverige.
- Non-inferioritet for en serotype blev opnået, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-ratioen (ratio for Prevenar 20/komparator) var større end 0,5 (2-folds-kriterium for non-inferioritet).
- Analyseresultater under LLOQ blev fastsat til $0,5 \times \text{LLOQ}$ i analysen.
- Evaluerbar immunogenicitetspopulation.
- GMT'er og GMT-ratioer samt de tilhørende 2-sidede CI'er var baseret på analyse af log-transformerede OPA-titre vha. en regressionsmodel med vaccinegruppe, køn, rygestatus, alder ved vaccination i år samt log-transformerede OPA-titre ved *baseline*.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 til og med 59 år

I studie 1007 blev deltagere i alderen 50 til og med 59 år og deltagere i alderen 18 til og med 49 år randomiseret (i forholdet 3:1) til at få 1 vaccination med Prevenar 20 eller Prevenar 13. Serotype-specifikke OPA-GMT'er blev målt inden vaccination og 1 måned efter vaccination. Med begge vacciner blev der observeret kraftigere immunrespons hos yngre deltagere sammenlignet med ældre deltagere. En non-inferioritetsanalyse af Prevenar 20 hos den yngre aldersgruppe kontra Prevenar 20 hos deltagere i alderen 60 til og med 64 år per serotype blev gennemført som støtte til indikationen hos voksne i alderen 18 til og med 49 år og i alderen 50 til og med 59 år. Der var non-inferioritet, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-ratioen (Prevenar 20 hos deltagere i alderen 18 til og med 49 år/60 til og med 64 år og i alderen 50 til og med 59 år/60 til og med 64 år) for hver af de 20 serotyper var $> 0,5$. Prevenar 20 fremkaldte immunrespons på alle 20 vaccineserotyper i de to yngre aldersgrupper, som var non-inferiore i forhold til responset hos deltagere i alderen 60 til og med 64 år 1 måned efter vaccination (tabel 6).

Selvom det ikke var planlagt som en aktiv kontrol for immunogenicitetsevalueringer i undersøgelsen, viste en post hoc deskriptiv analyse generelt numerisk lavere OPA-GMT'er 1 måned efter Prevenar 20 for de matchede serotyper sammenlignet med Prevenar 13 hos deltagere i alderen 18 til 59 år. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

Som nævnt herover blev deltagere med risikofaktorer inkluderet i dette studie. På tværs af alle de undersøgte aldersgrupper blev der generelt set et numerisk lavere immunrespons hos deltagere med risikofaktorer sammenlignet med deltagere uden risikofaktorer. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

Tabel 6. Sammenligninger af OPA-GMT'er 1 måned efter Prevenar 20 hos deltagere i alderen 18 til og med 49 år eller 50 til og med 59 år og deltagere i alderen 60 til og med 64 år (studie 1007)^{a,b,c,d}

	18-49 år (N = 251-317)	60-64 år (N = 765-941)	18-49 år i forhold til 60-64 år	50-59 år (N = 266-320)	60-64 år (N = 765-941)	50-59 år i forhold til 60-64 år
	GMT ^e	GMT ^e	GMT-ratio ^e (95% CI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT-ratio ^e (95% CI) ^e
Serotype						
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)
Yderligere serotyper						
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)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = *geometric mean titre*; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N = antal deltagere; OPA = opsonofagocytoseaktivitet; PPV23 = pneumokok polysaccharidvaccine (23-valent).

- Studie 1007 blev gennemført i USA og Sverige.
- Non-inferioritet for en serotype blev opnået, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-ratioen (ratio for gruppen med yngre alder/gruppen i alderen 60 til og med 64 år) var større end 0,5 (2-folds-kriterium for non-inferioritet).
- Analyseresultater under LLOQ blev fastsat til $0,5 \times \text{LLOQ}$ i analysen.
- Evaluerbar immunogenicitetspopulation.
- GMT'er, GMT-ratioer samt de tilhørende 2-sidede CI'er var baseret på analyse af log-transformerede OPA-titre vha. En regressionsmodel med aldersgruppe, køn, rygestatus samt log-transformerede OPA-titre ved *baseline*. Sammenligningerne mellem deltagere i alderen 18 til og med 49 år og deltagere i alderen 60 til og med 64 år og mellem deltagere i alderen 50 til og med 59 år og deltagere i alderen 60 til og med 64 år var baseret på separate regressionsmodeller.

Prevenar 20s immunogenicitet hos voksne, der tidligere er blevet vaccineret med pneumokokvaccine

Et randomiseret, åbent, klinisk fase 3-studie (studie 1006) beskrev immunrespons på Prevenar 20 hos deltagere i alderen 65 år og derover, som tidligere var blevet vaccineret med PPV23, Prevenar 13 eller Prevenar 13 efterfulgt af PPV23. Deltagere, som tidligere var blevet vaccineret med Prevenar 13 (kun Prevenar 13 eller efterfulgt af PPV23), blev indskrevet på klinikker i USA, mens deltagere og tidligere vaccinerede med PPV23 alene, også blev indskrevet på klinikker i Sverige (35,5% i denne kategori).

Prevenar 20 fremkaldte immunrespons på alle 20 vaccineserotyper hos deltagere i alderen 65 år og derover med tidligere pneumokokvaccination (tabel 7). Immunresponsen var svagere hos deltagere i begge grupper, som tidligere havde fået PPV23-vaccination.

Tabel 7. Pneumokok OPA-GMT'er før og 1 måned efter Prevenar 20 hos deltagere i alderen 65 år og derover med tidligere pneumokokvaccination (studie 1006)^{a,b,c,d}

	Kun tidligere PPV23		Kun tidligere Prevenar 13		Tidligere Prevenar 13 og PPV23	
	Før vaccination (N = 208-247)	Efter vaccination (N = 216-246)	Før vaccination (N = 210-243)	Efter vaccination (N = 201-243)	Før vaccination (N = 106-121)	Efter vaccination (N = 102-121)
	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e	GMT (95% CI) ^e
Serotype						
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)
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)
Yderligere serotyper						
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)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = *geometric mean titre*; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N = antal deltagere; OPA = opsonofagocytoseaktivitet; PPV23 = pneumokok polysaccharidvaccine (23-valent).

- a. Studie 1006 blev gennemført i USA og Sverige.
- b. Analyseresultater under LLOQ blev fastsat til $0,5 \times \text{LLOQ}$ i analysen.
- c. Evaluerbar immunogenicitetspopulation.
- d. Åben administration af Prevenar 20.
- e. 2-sidede CI'er baseret på Students t-distribution.

Immunrespons i særlige populationer

Personer med lidelserne beskrevet nedenfor har øget risiko for pneumokoksygdom.

Der er ikke udført studier med Prevenar 20 hos deltagere med SCD, hiv og HSCT.

Der er erfaringer fra kliniske studier med Prevenar 13 (en konjugeret pneumokok polysaccharidvaccine med 13 serotyper, som også er i Prevenar 20) hos børn og voksne med højere risiko for pneumokokinfektion, herunder immunkompromitterede børn og voksne med hiv-infektion eller HSCT samt børn med SCD.

Deltagere i alle de analyserede aldersgrupper, som var raske eller havde stabile ikke-immunkompromitterende kroniske medicinske sygdomme, havde et lavere immunrespons for Prevenar 20 sammenlignet med Prevenar 13, på trods af at prædefinerede non-inferiør marginer blev opnået. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

Seglcellesygdom (SCD)

Et åbent, enkeltarmet studie med 2 doser Prevenar 13 givet med 6 måneders mellemrum blev gennemført med 158 børn og unge i alderen 6 år til < 18 år med SCD, som tidligere var blevet vaccineret med en eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 6 måneder før indskrivning. Efter den første vaccination fremkaldte Prevenar 13 antistofniveauer, målt vha. både IgG-GMC'er og OPA-GMT'er, som var statistisk signifikant højere sammenlignet med niveauerne inden vaccination. Efter den anden dosis var immunresponsen sammenlignelig med det, der sås efter den første dosis. Ét år efter den anden dosis var antistofniveauerne som målt vha. både IgG-GMC'er og OPA-GMT'er højere end niveauerne før den første dosis af Prevenar 13, bortset fra IgG-GMC'er for serotype 3 og 5, som var numerisk tilsvarende.

Hiv-infektion

Børn og voksne, som ikke tidligere er blevet vaccineret med en pneumokokvaccine

I studie 6115A1-3002 (B1851021) blev 151 deltagere i alderen 6 år til < 18 år og 152 deltagere i alderen ≥ 18 år, som var inficeret med hiv ($\text{CD4} \geq 200$ celler/ μl og *viral load* < 50.000 kopier/ml og fri for aktiv sygdom relateret til aids [erhvervet immundefektsyndrom]), og som ikke tidligere var blevet vaccineret med en pneumokokvaccine, inkluderet til at få 3 doser af Prevenar 13. I overensstemmelse med de generelle anbefalinger blev en enkelt dosis af PPV23 efterfølgende administreret. Vaccinerne blev administreret med intervaller på 1 måned. Immunresponsen blev vurderet hos 128 til 133 evaluerbare deltagere i alderen 6 år op til 18 år og hos 131 til 137 evaluerbare deltagere i alderen ≥ 18 år ca. 1 måned efter hver dosis af vaccinen. Efter den første dosis fremkaldte Prevenar 13 antistofniveauer, målt vha. IgG-GMC'er og OPA-GMT'er, som var statistisk signifikant højere sammenlignet med niveauerne inden vaccination. Efter den anden og tredje dosis af Prevenar 13 var immunresponsen det samme som eller højere end, hvad der sås efter den første dosis.

Voksne, som tidligere er blevet vaccineret med PPV23

I studie 6115A1-3017 (B1851028) blev immunresponsen vurderet hos 329 hiv-inficerede deltagere i alderen ≥ 18 år (CD4^+ T-celletal ≥ 200 celler/ μl og *viral load* < 50.000 kopier/ml), som tidligere var blevet vaccineret med PPV23 administreret mindst 6 måneder inden deltagelse. Deltagerne fik 3 doser Prevenar 13: ved indskrivning, efter 6 måneder og 12 måneder efter den første dosis af Prevenar 13.

Efter den første vaccination fremkaldte Prevenar 13 antistofniveauer, målt vha. IgG-GMC'er og OPA-GMT'er, som var statistisk signifikant højere sammenlignet med niveauerne inden vaccination. Efter den anden og tredje dosis af Prevenar 13 var immunresponsen sammenlignelig med eller højere end, hvad der sås efter den første dosis. Deltagere, som tidligere havde fået 2 eller flere doser af PPV23, udviste et immunrespons, som kunne sammenlignes med deltagere, der tidligere havde fået en enkelt dosis.

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

I studie 6115A1-3003 (B1851022) blev 61 deltagere i alderen 2 år op til 18 år og 190 deltagere i alderen ≥ 18 år med en allogene HSCT inkluderet til at få 3 doser Prevenar 13 med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis blev administreret 3 til 6 måneder efter HSCT. En fjerde dosis (booster) Prevenar 13 blev administreret 6 måneder efter den tredje dosis. I overensstemmelse med generelle anbefalinger blev en enkelt dosis PPV23 administreret 1 måned efter den fjerde dosis af Prevenar 13. Immunresponsen, som målt vha. IgG-GMC'er, blev vurderet hos 41 til 52 evaluerbare deltagere i alderen 2 år op til 18 år og 127 til 159 evaluerbare deltagere ≥ 18 år ca. 1 måned efter vaccination. Prevenar 13 fremkaldte øget antistofniveau efter hver dosis. Immunresponsen efter den fjerde dosis Prevenar 13 var signifikant højere for alle serotyper sammenlignet med niveauerne efter den tredje dosis, med undtagelse af serotype 3 i aldersgruppen 2 til < 18 år. Samlet set havde deltagerne i alderen 2 år op til 18 år generelt højere serotypespecifikt immunrespons sammenlignet med deltagere ≥ 18 år.

Dette studie påviste, at 4 doser Prevenar 13 fremkaldte serum-IgG-koncentrationer, der svarede til dem, der blev induceret med en enkelt dosis hos raske deltagere i samme aldersgruppe.

Invasiv pneumokoksygdom (IPD)

Vaccineeffektiviteten af Prevenar 13 mod vaccineserotype- blev evalueret i SpIDnet-studiet, et udvidet IPD sikkerhedsovervågningsstudie, som blev gennemført i flere lande i Europa. På baggrund af data over en periode på 6 år (2012-2018) fra 10 klinikker i 7 europæiske lande, som brugte Prevenar 13, var virkningen mod IPD forårsaget af serotyper i vaccinen hos børn i alderen < 5 år 84,2 % (95 % CI, 79,0-88,1) og 88,7 % (95 % CI, 81,7-92,7) hos børn, der fik henholdsvis ≥ 1 Prevenar 13-dosis og en fuldstændig vaccinationsplan.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Ravsyre
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

Se pkt. 2 for adjuvans.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må denne vaccine ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Fyldte injektionssprøjter skal opbevares vandret i køleskab for at minimere genopslæmningstiden.

Må ikke nedfryses. Kasserer, hvis vaccinen har været nedfrosset.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør vaccinen anvendes med det samme, når den er taget ud af køleskabet.

Stabilitetsdata indikerer, at vaccinen er stabil i 96 timer, når den opbevares ved temperaturer fra 8 °C til 25 °C, eller i 72 timer, når den opbevares ved temperaturer fra 0 °C til 2 °C. Når disse perioder er forløbet, skal Prevenar 20 anvendes eller kasserer. Disse data er kun ment som en vejledning til sundhedspersonalet i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med endehætte (syntetisk isopren/brombutyl-gummiblanding) og en stempelpop (chlorbutylgummi).

Pakningsstørrelser med 1, 10 og 50 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

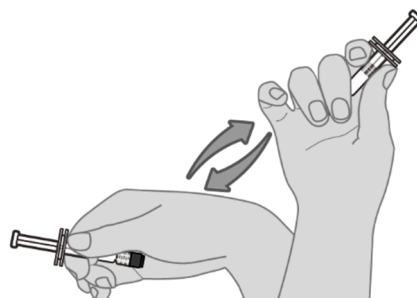
6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Under opbevaringen kan der observeres hvid bundfældning og klar supernatant i den fyldte injektionssprøjte med suspensionen. Fyldte injektionssprøjter skal opbevares vandret for at minimere genopslæmningstiden.

Klargøring til administration

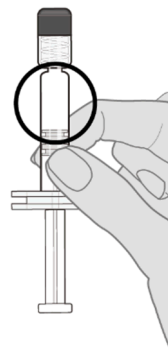
Trin 1. Genopslæmning af vaccinen

Hold den fyldte injektionssprøjte vandret mellem tommel- og pegefinger, og omryst den kraftigt, indtil indholdet af injektionssprøjten er en homogen, hvid suspension. Anvend ikke vaccinen, hvis den ikke kan genopslæmme.



Trin 2. Visuel kontrol

Kontrollér vaccinen visuelt for store partikler og misfarvning inden administration. Anvend ikke vaccinen, hvis der ses store partikler eller misfarvning. Gentag trin 1 og 2, hvis vaccinen ikke er en homogen, hvid suspension.



Trin 3. Fjern sprøjtehætten

Fjern sprøjtehætten fra Luer-lockadapteren ved at dreje hætten langsomt mod uret, mens du holder i Luer-lockadapteren.

Bemærk: Det er meget vigtigt omhyggeligt at sikre, at den udtrukne stempelstang ikke trykkes ind under aftagning af sprøjtehætten.



Trin 4. Sæt en steril kanyle på

Påsæt en kanyle, der er egnet til intramuskulær administration, ved at holde i Luer-lockadapteren og dreje kanylen med uret.

Ikke anvendt produkt samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. februar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
DV22 V8F8
Irland

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
1. For yderligere at undersøge den langsigtede effektivitet af Prevenar 20 til aktiv immunisering til forebyggelse af lungebetændelse forårsaget af <i>Streptococcus pneumoniae</i> , bør indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af det multinationale studie B7471015, et fase 4-studie, der bruger et testnegativt design til at evaluere virkningen af Prevenar 20 mod radiologisk bekræftet samfundserhvervet lungebetændelse af vaccinetypen hos personer ≥ 65 år.	Klinisk studie rapport dato 31/12/2027
2. For yderligere at undersøge den langsigtede effektivitet af Prevenar 20 til aktiv immunisering til forebyggelse af lungebetændelse forårsaget af <i>Streptococcus pneumoniae</i> , bør indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende de Europa-specifikke analyseresultater af studiet B7471015, et fase 4-studie, der bruger et testnegativt design til at evaluere virkningen af Prevenar 20 mod radiologisk bekræftet samfundserhvervet lungebetændelse forårsaget af vaccine-serotyperne hos personer ≥ 65 år.	Klinisk studie rapport dato 31/12/2030
3. For yderligere at undersøge den langsigtede effektivitet af Prevenar 20 til aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom forårsaget af <i>Streptococcus pneumoniae</i> , bør indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et fase 4 <i>Real World Data</i> -observationsstudie for at evaluere effektiviteten af Prevenar 20 mod invasiv pneumokoksygdom af vaccinetypen i Europa i henhold til en aftalt protokol.	Klinisk studie rapport dato 31/12/2030

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

Pakning med 1, 10 og 50 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanyle – MED BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 20 injektionsvæske, suspension
pneumokok polysaccharid konjugeret vaccine (20-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder 2,2 mikrogram polysaccharid for serotype 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4,4 mikrogram for serotype 6B konjugeret til CRM₁₉₇ bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat.
1 dosis (0,5 ml) indeholder 0,125 mg aluminium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension

1 enkeltdosis (0,5 ml) i fyldt injektionssprøjte med separat kanyle

1 enkeltdosis (0,5 ml) i fyldt injektionssprøjte uden kanyle

10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter med separate kanyler

10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter uden kanyler

50 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter med separate kanyler

50 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter uden kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til intramuskulær anvendelse.

Omrystes grundigt inden anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Vandret opbevaring anbefales.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1612/001 – pakning med 1 uden kanyler
EU/1/21/1612/002 – pakning med 1 med separat kanyler
EU/1/21/1612/003 – pakning med 10 uden kanyler
EU/1/21/1612/004 – pakning med 10 med separate kanyler
EU/1/21/1612/006 – pakning med 50 med separate kanyler
EU/1/21/1612/005 – pakning med 50 uden kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
--

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Fyldte injektionssprøjter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prevenar 20 injektionsvæske, suspension
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Omrystes grundigt inden anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Prevenar 20 injektionsvæske, suspension

pneumokok polysaccharid konjugeret vaccine (20-valent, adsorberet)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine personligt til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give den til andre.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Prevenar 20
3. Sådan får du Prevenar 20
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Prevenar 20 er en pneumokokvaccine, som gives til:

- **børn fra 6 uger op til 18 år** for at hjælpe med at beskytte mod sygdomme som for eksempel: hjernehindebetændelse (meningitis), blodforgiftning/bakterier i blodet (sepsis/bakteriæmi), lungebetændelse (pneumoni) og mellemørebetændelse, som skyldes en eller flere af de 20 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae*.
- **personer i alderen 18 år og derover** for at hjælpe med at beskytte mod sygdomme som for eksempel: lungebetændelse (pneumoni), blodforgiftning/bakterier i blodet (sepsis/bakteriæmi) og hjernehindebetændelse (meningitis), som skyldes en eller flere af de 20 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 20 giver beskyttelse mod 20 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Vaccinen virker ved at hjælpe kroppen med at danne sine egne antistoffer, som beskytter dig eller dit barn mod disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Prevenar 20

Prevenar 20 må ikke gives

- hvis du eller dit barn er allergisk (overfølsom) over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prevenar 20 (angivet i punkt 6) eller over for andre vacciner, som indeholder difteritoksoid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før vaccinationen, hvis du eller dit barn:

- har eller har haft medicinske problemer efter en dosis af Prevenar 20, som for eksempel en allergisk reaktion eller problemer med vejrtrækningen,
- lider af en alvorlig sygdom eller har høj feber. Let feber eller infektion i de øvre luftveje (for eksempel forkølelse) er i sig selv ikke en grund til at udsætte vaccination,
- har blødningsproblemer eller let får blå mærker,
- har et svækket immunsystem (for eksempel på grund af hiv-infektion). Du eller dit barn vil muligvis ikke få fuldt udbytte af Prevenar 20.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før vaccinationen, hvis dit barn blev født meget for tidligt (i eller før uge 28), da der kan forekomme længere pauser end normalt mellem vejrtrækninger i 2-3 dage efter vaccinationen.

Ligesom det gælder for alle andre vacciner, vil Prevenar 20 ikke beskytte alle de personer, som bliver vaccineret.

Prevenar 20 beskytter kun mod mellemørebetændelse, der skyldes de typer af *Streptococcus pneumoniae*, som vaccinen er udviklet til. Den beskytter ikke mod andre smitstoffer, som kan medføre mellemørebetændelse.

Brug af andre lægemidler/andre vacciner sammen med Prevenar 20

Dit barn kan eventuelt blive vaccineret med Prevenar 20 samtidig med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet.

Voksne kan blive vaccineret med Prevenar 20 samtidig med influenzavaccine (inaktiveret influenzavaccine) på forskellige injektionssteder. Afhængigt af lægens individuelle vurdering kan det være tilrådeligt at adskille to vaccinationer, for eksempel med 4 uger.

Voksne kan blive vaccineret med Prevenar 20 samtidig med COVID-19 mRNA-vaccine.

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler eller for nylig har fået en anden vaccine.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får denne vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Prevenar 20 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de virkninger, der er nævnt under punkt 4 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Prevenar 20 indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,1 mg polysorbat 80 pr. dosis. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Prevenar 20 indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Prevenar 20

Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil indsprøjte den anbefalede dosis (0,5 ml) af vaccinen i din overarm eller dit barns overarm eller lårmuskel.

Spædbørn i alderen 6 uger til 15 måneder

Dit barn bør få et indledende vaccinationsforløb med tre indsprøjtninger af vaccinen efterfulgt af en booster-dosis.

- Den første indsprøjtning kan gives, allerede når barnet er 6 til 8 uger.
- Hver af indsprøjtningerne vil blive givet på særskilte tidspunkter med mindst 4 ugers mellemrum mellem doserne, bortset fra den sidste indsprøjtning (booster-dosis), som vil blive givet, når barnet er mellem 11 og 15 måneder.

Du vil få at vide, hvornår dit barn skal have de næste indsprøjtninger.

Lægen kan anvende en anden vaccinationsplan, der følger de officielle anbefalinger i dit land. Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken for at få mere at vide.

Præmature spædbørn (født før uge 37)

Dit barn vil få et indledende forløb med tre indsprøjtninger efterfulgt af en booster-dosis. Den første indsprøjtning kan gives, allerede når barnet er 6 uger, og der skal gå mindst én måned mellem doserne. Når barnet er mellem 11 og 15 måneder, gives en fjerde indsprøjtning (booster-dosis).

Uvaccinerede spædbørn i alderen fra 7 måneder op til 12 måneder

Spædbørn i alderen **7 måneder op til 12 måneder** skal have tre indsprøjtninger. De to første skal gives med mindst 4 ugers mellemrum. En tredje indsprøjtning vil blive givet i det andet leveår.

Uvaccinerede småbørn i alderen fra 12 måneder op til 24 måneder

Børn på **12 måneder op til 24 måneder** skal have to indsprøjtninger, som gives med mindst 8 ugers mellemrum.

Uvaccinerede børn i alderen 2 år op til 5 år

Børn i alderen **2 år op til 5 år** skal have én indsprøjtning.

Børn i alderen 15 måneder op til 5 år, som tidligere er blevet fuldt vaccineret med Prevenar 13

Til børn på **15 måneder op til 5 år**, som tidligere er blevet fuldt vaccineret med Prevenar 13 skal have en indsprøjtning.

Børn og unge i alderen 5 år op til 18 år, uanset om de er eller ikke er vaccineret med Prevenar 13

Børn og unge på **5 år op til 18 år** vil få én indsprøjtning.

Hvis barnet tidligere er blevet vaccineret med Prevenar 13, skal der gå mindst 8 uger før vaccination med Prevenar 20.

Voksne

Voksne vil få én indsprøjtning.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tidligere har fået en pneumokokvaccine.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Særlige populationer

Personer, der anses at have en højere risiko for pneumokokinfektioner (for eksempel personer, der lider af seglcellesygdom eller er smittet med hiv), herunder personer, som tidligere er blevet vaccineret med den 23-valente pneumokok polysaccharidvaccine, kan få mindst én dosis Prevenar 20.

Personer med en bloddannende stamcelletransplantation kan få tre indsprøjtninger, hvor den første gives 3 til 6 måneder efter transplantationen, og med intervaller på mindst 4 uger mellem doserne. Det anbefales, at der gives en fjerde indsprøjtning (boosterdosering) 6 måneder efter den tredje indsprøjtning.

4. Bivirkninger

Prevenar 20 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger ved Prevenar 20

Kontakt straks lægen, hvis du får symptomer på nogle af følgende alvorlige bivirkninger (se også punkt 2): Hævelse i ansigtet, læberne, munden, tungen eller halsen (ødem), åndenød (dyspnø), hvæsende vejrtrækning (bronkospasme) – det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion såsom anafylaksi, herunder shock.

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger, der er indberettet for Prevenar 20 givet til spædbørn og børn (i alderen 6 uger op til 5 år):

Meget almindelig: kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer

- Nedsat appetit.
- Irritabilitet.
- Søvnighed.
- Feber.
- På indsprøjtningssstedet for alle børn: rødme, et hårdt eller hævet område, smerter eller ømhed.
- På indsprøjtningssstedet efter boosterdosering og hos børn i alderen 2 år op til 5 år: rødme, et hårdt område eller et hævet område større end 2,0 til 7,0 cm.

Almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer

- Diarré.
- Opkastning.
- Udslæt.
- Feber (legemstemperatur på 38,9 °C eller højere).
- På indsprøjtningssstedet efter det første indsprøjtningforløb: rødme, et hårdt eller hævet område på over 2,0 til 7,0 cm, smerte eller ømhed, der forhindrer bevægelse.

Ikke almindelig: kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinationer

- Krampeanfald, herunder feberkramper.
- Nældefeber (urticaria eller urticaria-lignende udslæt).
- På indsprøjtningssstedet: rødme, et hårdt eller hævet område på over 7,0 cm, smerter eller ømhed, der forhindrer bevægelse.

Sjælden: kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 vaccinationer

- Allergisk reaktion på indsprøjtningssstedet.

Følgende bivirkninger er set med Prevenar 13 og kan måske også ses med Prevenar 20:

- Kollaps eller shock-lignende tilstand (hypotonisk-hyporesponsiv episode).
- Allergisk reaktion (overfølsomhed), herunder hævelse af ansigt og/eller læber.
- Gråd.
- Urolig søvn.

Nedenstående bivirkninger omfatter bivirkninger, der er indberettet for Prevenar 20 givet til børn og unge (i alderen 5 år op til 18 år):

Meget almindelig: kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer

- Hovedpine.
- Muskelsmerter.
- På indsprøjtningssstedet: smerter, ømhed, rødme, et hårdt eller hævet område.
- Træthed.

Almindelig: kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer

- Ledsmerter.
- På indsprøjtningssstedet: smerter eller ømhed, som påvirker bevægelse.

Ikke almindelig: kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinationer

- Nældefeber (urticaria eller urticaria-lignende udslæt).
- Feber.

Følgende bivirkninger er set med Prevenar 13 og kan måske også ses med Prevenar 20:

- Diarré.
- Opkastning.
- Nedsat appetit.
- Irritabilitet.
- Søvnighed.
- Urolig søvn.
- Udslæt.

Børn og unge med enten hiv-infektion, seglcellesygdom eller en bloddannende stamcelletransplantation havde lignende bivirkninger, men hyppigheden af opkastning, diarré, feber, ledsmerter og smerter på indsprøjtningssstedet: smerter eller ømhed, som påvirker bevægelse var meget almindelig.

Følgende bivirkninger er set med Prevenar 13 ved erfaringer efter markedsføring hos børn og kan måske også ses med Prevenar 20:

- Svær allergisk reaktion, herunder shock (kredsløbskollaps), hævelse af læber, ansigt eller svælg (angioødem).
- Hævede lymfeknuder eller -kirtler (lymfadenopati) i nærheden af vaccinationsstedet, for eksempel i armhulen eller lysken.
- På indsprøjtningssstedet: nældefeber (urticaria), rødme og irritation (dermatitis) og kløe (pruritus).
- Udslæt med kløende røde pletter (erytema multiforme).

Følgende bivirkninger omfatter dem, der er indberettet for Prevenar 20 givet til voksne:

Meget almindelige: kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer

- Hovedpine.
- Ledsmerter og muskelsmerter.
- Smerter/ømhed på injektionsstedet og træthed.

Almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer

- Hævelse på injektionsstedet, rødme på injektionsstedet og feber.

Ikke almindelige: kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinationer

- Diarré, kvalme og opkastning.
- Udslæt og hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, som kan gøre det svært at synke eller trække vejret (angioødem).
- Kløe på injektionsstedet, hævede lymfeknuder (lymfekirtler) på halsen, i armhulen eller i lysken (lymfadenopati), nældefeber på injektionsstedet (urticaria) og kulderystelser.

Følgende bivirkninger er set med Prevenar 13 og kan måske også ses med Prevenar 20:

- Udslæt med kløende røde pletter (erytema multiforme).
- Irritation på injektionsstedet.
- Nedsat appetit.
- Nedsat bevægelighed af armen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Prevenar 20 skal bruges hurtigst muligt, når det er taget ud af køleskabet.

Må ikke nedfryses. Kasserer, hvis vaccinen har været nedfrosset.

Stabilitetsdata indikerer, at vaccinen er stabil i 96 timer, når den opbevares ved temperaturer fra 8 °C til 25 °C, eller i 72 timer, når den opbevares ved temperaturer fra 0 °C til 2 °C. Når disse perioder er forløbet, skal Prevenar 20 anvendes med det samme eller kasserer. Disse data er kun ment som en vejledning til sundhedspersonalet i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

Fylde injektionssprøjter skal opbevares vandret i køleskab for at minimere genopslæmningstiden.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Prevenar 20 indeholder:

Aktive stoffer: polysaccharid CRM₁₉₇ konjugater, der består af:

- 2,2 mikrogram polysaccharid for serotype 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F og 33F
- 4,4 mikrogram polysaccharid for serotype 6B

En dosis (0,5 ml) indeholder ca. 51 mikrogram CRM₁₉₇ bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat (0,125 mg aluminium).

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid injektionsvæske, suspension, som leveres i en fyldt injektionssprøjte med en enkelt dosis (0,5 ml). Den leveres i pakningsstørrelser på 1, 10 og 50, med eller uden kanyle. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

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

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785800

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

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

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

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informationskilder

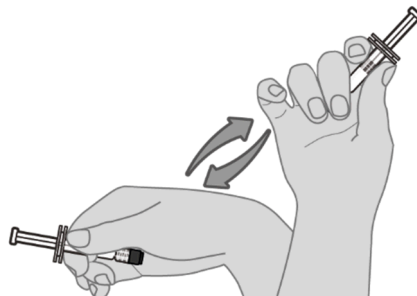
Du kan finde yderligere oplysninger om dette produkt på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

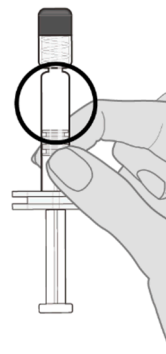
Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant. Dette er ikke et tegn på nedbrydning. Fyldte injektionssprøjter skal opbevares vandret for at minimere genopslæmningstiden.

Klargøring til administration**Trin 1. Genopslæmning af vaccinen**

Hold den fyldte injektionssprøjte vandret mellem tommel- og pegefinger, og omryst den kraftigt, indtil indholdet af injektionssprøjten er en homogen, hvid suspension. Anvend ikke vaccinen, hvis den ikke kan genopslæmmes.

**Trin 2. Visuel kontrol**

Kontrollér vaccinen visuelt for store partikler og misfarvning inden administration. Anvend ikke vaccinen, hvis der ses store partikler eller misfarvning. Gentag trin 1 og 2, hvis vaccinen ikke er en homogen, hvid suspension.



Trin 3. Fjern sprøjtehætten

Fjern sprøjtehætten fra Luer-lockadapteren ved at dreje hættens langsomt mod uret, mens du holder i Luer-lockadapteren.



Bemærk: Det er meget vigtigt omhyggeligt at sikre, at den udtrukne stempelstang ikke trykkes ind under afgang af sprøjtehætten.

Trin 4. Sæt en steril kanyle på

Påsæt en kanyle, der er egnet til intramuskulær administration, ved at holde i Luer-lockadapteren og dreje kanylen med uret.

Administrer hele dosen.

Prevenar 20 er kun til intramuskulær anvendelse.

Prevenar 20 må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i samme injektionssprøjte.

Prevenar 20 kan gives på samme tidspunkt som andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet. I det tilfælde skal der anvendes forskellige vaccinationssteder.

Prevenar 20 kan eventuelt gives til voksne samtidig med den sæsonbetingede influenzavaccine (kvadrivalent influenzavaccine, overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret). Hos personer med underliggende lidelser, der er forbundet med en høj risiko for udvikling af livstruende pneumokoksygdom, kan det overvejes at separere indgivelsen af kvadrivalent influenzavaccine og Prevenar 20 (fx med cirka 4 uger). Der skal anvendes forskellige vaccinationssteder.

Prevenar 20 kan gives til voksne samtidig med COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret).

Ikke anvendt produkt samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.