

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Prevenar 20 suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (20-valentno), adsorbirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Pneumokokni polisaharid serotipa 1 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 3 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 4 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 5 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 6A ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 6B ^{1,2}	4,4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 7F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 8 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 9V ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 10A ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 11A ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 12F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 14 ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 15B ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 18C ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 19A ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 19F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 22F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 23F ^{1,2}	2,2 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 33F ^{1,2}	2,2 µg

¹Konjugiran na proteinski nosač CRM₁₉₇ (približno 51 µg po dozi)

²Adsorbiran na aluminijev fosfat (0,125 mg aluminijske soli po dozi)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Prevenar 20 sadrži 0,1 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 0,5 ml, što odgovara 0,2 mg/ml polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Cjepivo je homogena bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija radi prevencije invazivne bolesti, upale pluća i akutne upale srednjeg uha prouzročenih bakterijom *Streptococcus pneumoniae* u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 6 tjedana do manje od 18 godina.

Aktivna imunizacija radi prevencije invazivne bolesti i upale pluća prouzročenih bakterijom *Streptococcus pneumoniae* u osoba u dobi od 18 i više godina.

Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za informacije o zaštiti od specifičnih sereotipova pneumokoka.

Prevenar 20 treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se da dojenčad koja primi prvu dozu cjepiva Prevenar 20 dovrši ciklus cijepljenja cjepivom Prevenar 20.

Raspored cijepljenja za dojenčad i djecu u dobi od 6 tjedana do 15 mjeseci	
<i>Serijski od 4 doze (primarna serija od 3 doze nakon koje slijedi doza docjepljivanja)</i>	Primarna serija za dojenčad sastoji se od 3 doze (svaka doza sadrži 0,5 ml), pri čemu se prva doza obično daje u dobi od 2 mjeseca, a razmak između doza treba biti najmanje 4 tjedna. Prva doza se najranije može dati u dobi od 6 tjedana. Preporučuje se primjena četvrte doze (doza docjepljivanja) u dobi između 11 i 15 mjeseci (vidjeti dio 5.1).
Raspored cijepljenja za osobe u dobi od 18 i više godina	
<i>Osobe u dobi od 18 i više godina</i>	Cjepivo Prevenar 20 treba primijeniti kao jednokratnu dozu u osoba u dobi od 18 i više godina. Nije se utvrđivala potreba za ponovnim cijepljenjem sljedećom dozom cjepiva Prevenar 20. Za cjepivo Prevenar 20 nema dostupnih podataka o sekvencijalnom cijepljenju drugim cjepivima protiv pneumokoka ili docjepljivanju. Na temelju kliničkog iskustva s cjepivom Prevenar 13 (konjugiranim pneumokoknim cjepivom koje se sastoji od 13 konjugiranih polisaharida prisutnih i u cjepivu Prevenar 20, ako se primjena 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva (Pneumovax 23 [PPSV23]) smatra prikladnom, treba prvo primijeniti cjepivo Prevenar 20 (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci ili su dostupni samo ograničeni podaci o primjeni cjepiva Prevenar 20 u dojenčadi mlađe od 6 tjedana starosti, prijevremeno rođene, starije necijepljene ili djelomično cijepljene dojenčadi i djece (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Sljedeće preporuke za doziranje se pretežno temelje na iskustvu s primjenom cjepiva Prevenar 13.

Dojenčad mlađa od 6 tjedana starosti

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Prevenar 20 u dojenčadi mlađe od 6 tjedana nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka

Prijevremeno rođena dojenčad (prije 37. tjedna trudnoće)

Preporučena serija imunizacije za cjepivo Prevenar 20 sastoji se od 4 doze, od kojih svaka sadrži 0,5 ml. Primarna serija za dojenčad sastoji se od 3 doze, od kojih se prva doza daje u dobi od 2 mjeseca, a razmak između doza treba biti najmanje 4 tjedna. Prva doza se najranije može dati u dobi od 6 tjedana. Preporučuje se primjena četvrte doze (doza docjepljivanja) u dobi između 11 i 15 mjeseci (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Necijepljena dojenčad u dobi od 7 mjeseci do manje od 12 mjeseci

Dvije doze, od kojih svaka sadrži 0,5 ml, s razmakom od najmanje 4 tjedna između doza. Preporučuje se primjena treće doze u drugoj godini života.

Necijepljena djeca u dobi od 12 mjeseci do manje od 24 mjeseca

Dvije doze, od kojih svaka sadrži 0,5 ml, s razmakom od najmanje 8 tjedana između doza.

Necijepljena djeca u dobi od 2 godine do manje od 5 godina

Jedna jednokratna doza od 0,5 ml.

Djeca u dobi od 15 mjeseci do manje od 5 godina koja su prethodno potpuno cijepljena cjepivom Prevenar 13

Jedna jednokratna doza (0,5 ml) koja se daje nakon individualne procjene i u skladu sa službenim preporukama radi poticanja imunoloških odgovora na dodatne serotipove.

Ako je primijenjeno cjepivo Prevenar 13, treba proći najmanje 8 tjedana prije primjene cjepiva Prevenar 20 (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do manje od 18 godina bez obzira na prethodno cijepljenje cjepivom Prevenar 13

Jedna jednokratna doza (0,5 ml) koja se daje nakon individualne procjene i u skladu sa službenim preporukama.

Ako je primijenjeno cjepivo Prevenar 13, treba proći najmanje 8 tjedana prije primjene cjepiva Prevenar 20 (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Nema podataka vezanih za primjenu cjepiva Prevenar 20 u posebnim populacijama.

Dostupno je iskustvo iz kliničkih ispitivanja s Prevenarom 13 (konjugiranim pneumokoknim cjepivom koje se sastoji od 13 konjugiranih polisaharida prisutnih i u cjepivu Prevenar 20) u djece i odraslih osoba koje su izložene većem riziku od pojave pneumokokne infekcije, uključujući imunokompromitiranu djecu i odrasle osobe s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili podvrgnute transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) te djecu s bolešću srpastih stanica (engl. *sickle cell disease*, SCD) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Na temelju navedenih podataka preporučeno je sljedeće doziranje za Prevenar 13:

- Osobama izloženim povećanom riziku od pneumokokne infekcije (npr. osobe sa SCD-om ili HIV infekcijom), uključujući i one koji su prethodno cijepljeni s 1 ili više doza cjepiva PPSV23, preporučuje se primanje najmanje 1 doze Prevenara 13.
- U osoba podvrgnutih HSCT-u preporučena serija imunizacije sastoji se od 4 doze Prevenara 13 (svaka doza od 0,5 ml). Primarna serija se sastojala od 3 doze, pri čemu je prva doza dana 3 do 6 mjeseci nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, a sljedeće u intervalu od najmanje 4 tjedna između doza. Docjepljivanje se preporučuje provesti 6 mjeseci nakon treće doze (vidjeti dio 5.1).

Pri provođenju cijepljenja cjepivom Prevenar 20 može se uzeti u obzir preporučeno doziranje cjepiva Prevenar 13 u populacijama izloženim velikom riziku. Za informacije o odgovorima na cjepiva protiv pneumokoka u imunokompromitiranih osoba vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1.

Način primjene

Samo za intramuskularnu primjenu.

Cjepivo (0,5 ml) treba dati intramuskularnom injekcijom. Preporučena mjesta primjene su anterolateralni dio bedra (mišić *vastus lateralis*) u dojenčadi ili deltoidni mišić nadlaktice u djece i odraslih osoba. Cjepivo Prevenar 20 treba primijeniti oprezno, tako da se izbjegne ubrizgavanje u živce i krvne žile ili blizu njih.

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na toksoid difterije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nemojte ubrizgati cjepivo Prevenar 20 intravaskularno.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, uvijek treba osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzor u slučaju rijetkih anafilaktičkih reakcija nakon primjene ovog cjepiva.

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od teške akutne febrilne bolesti. Međutim, kod prisutnosti manje infekcije, poput prehlade, ne treba odgađati cijepljenje.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Nužan je oprez prilikom primjene cjepiva u osoba s trombocitopenijom ili poremećajem koagulacije jer nakon intramuskularne primjene može doći do krvarenja.

Potrebno je pažljivo procijeniti rizik od krvarenja u bolesnika s poremećajima koagulacije prije intramuskularne primjene bilo kojeg cjepiva te je potrebno uzeti u obzir supkutanu primjenu ako moguća korist jasno nadilazi mogući rizik.

Zaštita od pneumokokne bolesti

Cjepivo Prevenar 20 može pružiti zaštitu samo od serotipova *Streptococcus pneumoniae* sadržanih u cjepivu i ne štiti od drugih mikroorganizama koji uzrokuju invazivnu bolest, upalu pluća ili upalu srednjeg uha (*otitis media*, OM). Kao što je slučaj s bilo kojim drugim cjepivom, Prevenar 20 možda neće zaštititi od invazivne pneumokokne bolesti, upale pluća ili OM-a sve osobe koje ga prime. Za najnovije epidemiološke informacije za Vašu državu, obratite se nadležnoj nacionalnoj ustanovi.

Imunokompromitirane osobe

Nisu dostupni podaci o sigurnosti primjene i imunogenosti cjepiva Prevenar 20 u osoba koje spadaju u imunokompromitirane skupine. Cijepljenje treba razmotriti zasebno za svaki pojedini slučaj.

Na temelju iskustva s cjepivima protiv pneumokoka, neke osobe s poremećajem imunokompetencije mogu imati smanjene imunosne odgovore na cjepivo Prevenar 20 .

Osobe sa oslabljenim imunosnim odgovorom, bilo zbog imunosupresivne terapije, genetskog poremećaja, HIV infekcije ili drugih uzroka, mogu imati slabiji odgovor protutijela na aktivnu imunizaciju. Nije poznat klinički značaj ovog opažanja.

Podaci o sigurnosti primjene i imunogenosti za Prevenar 13 (konjugirano pneumokokno cjepivo koje se sastoji od 13 konjugiranih polisaharida koji se nalaze i u cjepivu Prevenar 20) dostupni su za osobe s HIV infekcijom, SCD-om ili onih koji su podvrgnuti transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Cjepivo Prevenar 20 treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Ispunjeni su formalni kriteriji neinferiornosti u odraslih osoba u svim ispitivanim dobnim skupinama iako su za većinu serotipova kod primjene cjepiva Prevenar 20 opažene numerički niže geometrijske sredine vrijednosti titara (engl. *geometric mean titres*, GMT), u usporedbi s primjenom cjepiva Prevenar 13 (vidjeti dio 5.1). U djece su opažene numerički niže geometrijske sredine vrijednosti koncentracija (engl. *geometric mean concentrations*, GMC) imunoglobulina G (IgG) za sve zajedničke serotipove, u usporedbi s cjepivom Prevenar 13 (vidjeti dio 5.1). Nije poznat klinički značaj ovih opažanja za imunokompromitirane osobe.

Pedijatrijska populacija

Treba uzeti u obzir mogući rizik od razvoja apneje i potrebu za respiratornim praćenjem tijekom 48 do 72 sata kod primjene primarne serije imunizacije u vrlo prijevremeno rođene dojenčadi (rođene prije ili u 28. tjednu trudnoće), a osobito u one dojenčadi koja imaju respiratornu nezrelost u anamnezi. Budući da je korist cijepljenja velika u ovoj skupini dojenčadi, cijepljenje se ne smije privremeno prekinuti ili odgoditi.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži polisorbat 80 (vidjeti dio 2.). Polisorbat 80 može uzrokovati reakcije preosjetljivosti.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Različita injekcijska cjepiva uvijek treba primijeniti na različitim mjestima.

Cjepivo Prevenar 20 se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Pedijatrijska populacija

U dojenčadi i djece u dobi od 6 tjedana do manje od 5 godina cjepivo Prevenar 20 se može primijeniti istodobno s bilo kojim od sljedećih antigena cjepiva, bilo u obliku monovalentnih ili kombiniranih cjepiva: cjepiva protiv difterije, tetanusa, nestaničnog hripavca, hepatitisa B, *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktiviranog poliomijelitisa, ospica, zaušnjaka, rubeole i varičela. U kliničkim ispitivanjima bila je dozvoljena istodobna primjena cjepiva protiv rotavirusa s cjepivom Prevenar 20 i nije zabilježena pojava nikakvih sigurnosnih pitanja.

Osobe u dobi od 18 i više godina

Prevenar 20 se može primijeniti istodobno s cjepivom protiv sezonske gripe (četverovalentno cjepivo protiv gripe; površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano). U ispitanika s podležecim stanjima, povezanim s visokim rizikom od razvoja pneumokokne bolesti koja može ugroziti život, može se uzeti u obzir primjena četverovalentnog cjepiva protiv gripe i cjepiva Prevenar 20 s vremenskim razmakom (npr. od približno 4 tjedna). U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju (B7471004) s odraslim osobama u dobi od 65 godina i starijim imunološki odgovor je formalno bio neinferioran, međutim zabilježeni su brojčano niži titri za sve pneumokokne serotipove uključene u cjepivo Prevenar 20 kada se ono davalo istodobno s cjepivom protiv sezonske gripe (četverovalentno cjepivo protiv gripe; površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano), u usporedbi sa samostalnom primjenom cjepiva Prevenar 20. Nije poznat klinički značaj ovog nalaza.

Prevenar 20 se može primijeniti istodobno s mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida).

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Prevenar 20 s drugim cjepivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cjepiva Prevenar 20 u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reprodukciju.

Primjenu cjepiva Prevenar 20 u trudnoći treba razmotriti samo ako moguće koristi nadmašuju bilo kakve moguće rizike za majku i plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo Prevenar 20 u majčino mlijeko.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku cjepiva Prevenar 20 na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost u žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo Prevenar 20 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene cjepiva Prevenar 20 procijenjena je u 5987 sudionika u dobi od 6 tjedana do manje od 18 godina u 5 kliničkih ispitivanja (jedno faze 2 i četiri faze 3), 4 randomizirana, dvostruko slijepa, aktivnim cjepivom kontrolirana, klinička ispitivanja i jednom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom bolesnika; 3664 sudionika su primila najmanje 1 dozu cjepiva Prevenar 20, dok su 2323 sudionika primila cjepivo Prevenar 13 (cjepivo koje se koristilo kao kontrola).

Sudionici u dobi od 6 tjedana do manje od 15 mjeseci

Klinička ispitivanja bila su provedena u zdrave dojenčadi u dobi od 6 tjedana do manje od 15 mjeseci uz primjenu rasporeda s 3 doze ili rasporeda s 4 doze (vidjeti dio 5.1). U navedenim ispitivanjima u dojenčadi 5156 sudionika je primilo najmanje 1 dozu cjepiva: 2833 je primilo cjepivo Prevenar 20, a 2323 je primilo cjepivo Prevenar 13. Ukupno gledano je približno 90 % sudionika u svakoj od skupina primilo sve doze predviđene ispitivanjem, tj. doze za dojenčad i dozu za malu djecu. U svim ispitivanjima su prikupljeni podaci o lokalnim reakcijama i sistemskim događajima nakon svake doze te podaci o štetnim događajima od primjene prve doze do 1 mjeseca nakon zadnjeg cijepljenja dojenčeta i od doze za malu djecu do 1 mjeseca nakon doze za malu djecu u svim ispitivanjima. Ozbiljni štetni događaji procijenjeni su do 1 mjeseca nakon zadnje doze u ispitivanju B7471012 faze 3 (ispitivanje 1012) i do 6 mjeseci nakon zadnje doze u ispitivanjima faze 3 (ispitivanja 1011, 1013) i ispitivanju faze 2 (ispitivanje 1003).

Cjepivo Prevenar 20, se dobro podnosilo kada se primjenjivalo u seriji od 3 doze i 4 doze u ispitivanim populacijama dojenčadi, uz niske stope teških lokalnih reakcija i sistemskih događaja, te se većina reakcija povukla unutar 1 do 3 dana. Postotci sudionika s lokalnim reakcijama i sistemskim događajima nakon primjene cjepiva Prevenar 20, bili su uglavnom slični onima zabilježenima nakon primjene cjepiva Prevenar 13. Najčešće prijavljivane lokalne reakcije i sistemski događaji nakon primjene bilo koje doze cjepiva Prevenar 20 bili su razdražljivost, omamljenost i bol na mjestu ubrizgavanja. U tim ispitivanjima se cjepivo Prevenar 20 istodobno primjenjivalo ili je bilo dozvoljeno primjenjivati ga s određenim uobičajenim pedijatrijskim cjepivima (vidjeti dio 4.5).

Ispitivanje 1012 bilo je pivotalno, dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim cjepivom kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojem je 601 zdravo dojenče primilo cjepivo Prevenar 20 u seriji od 3 doze. Najčešće prijavljivane nuspojave (> 10 %) nakon bilo koje doze cjepiva Prevenar 20 bile su: razdražljivost (71,0 % do 71,9 %), omamljenost/produljeno spavanje (50,9 % do 61,2 %), bol na mjestu ubrizgavanja (22,8 % do 42,4 %), smanjen apetit (24,7 % do 39,3 %), crvenilo na mjestu ubrizgavanja (25,3 % do 36,9 %), oticanje na mjestu ubrizgavanja (21,4 % do 29,8 %) i vrućica $\geq 38,0$ °C (8,9 % do 24,3 %). Većina nuspojava pojavila se unutar 1 do 2 dana nakon cijepljenja te su bile blage ili umjerene težine i kratkog trajanja (1 do 2 dana).

Ispitivanja 1011, 1013 i 1003 bila su dvostruko slijepa, randomizirana, aktivnim cjepivom kontrolirana ispitivanja koja su obuhvatila 2232 zdrava dojenčeta cijepljena cjepivom Prevenar 20 u seriji od 4 doze. Najčešće prijavljivane nuspojave (> 10 %) zabilježene nakon bilo koje doze cjepiva Prevenar 20 u dojenčadi bile su: razdražljivost (58,5 % do 70,6 %), omamljenost/produljeno spavanje (37,7 % do 66,2 %), bol na mjestu ubrizgavanja (32,8 % do 45,5 %), smanjen apetit (23,0 % do 26,4 %), crvenilo na mjestu ubrizgavanja (22,6 % do 24,5 %) i oticanje na mjestu ubrizgavanja (15,1 % do 17,6 %). Većina nuspojava bile su blage ili umjerene težine nakon cijepljenja te se većina nuspojava povukla unutar 1 do 3 dana. Rijetko su bile prijavljene teške reakcije.

U ispitivanju 1013 su lokalne reakcije i sistemski događaji u podskupini prijevremeno rođene dojenčadi (111 dojenčadi rođene od 34. tjedna do prije 37. tjedna trudnoće) bile slične ili slabije nego u dojenčadi uključene u ispitivanje koja je rođena u terminu. U podskupini prijevremeno rođene

dojenčadi učestalost bilo koje prijavljene lokalne reakcije iznosila je 31,7 % do 55,3 % u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 20, dok je za sistemski događaj u istoj skupini iznosila 65,0 % do 85,5 %.

Sudionici u dobi od 15 mjeseci do manje od 18 godina

U Ispitivanju B7471014 faze 3 (Ispitivanje 1014), 831 sudionik u dobi od 15 mjeseci do manje od 18 godina primio je jednokratnu dozu cjepiva Prevenar 20 u jednoj od 4 dobne skupine (209 sudionika u dobi od 15 do manje od 24 mjeseca, 216 sudionika u dobi od 2 godine do manje od 5 godina, 201 sudionik u dobi od 5 godina do manje od 10 godina i 205 sudionika u dobi od 10 godina do manje od 18 godina). Sudionici mlađi od 5 godina prethodno su primili najmanje 3 doze cjepiva Prevenar 13.

Najčešće prijavljivane nuspojave (> 10 %) zabilježene nakon primjene bilo koje doze cjepiva Prevenar 20 u sudionika mlađih od 2 godine bile su: razdražljivost (61,8 %), bol na mjestu ubrizgavanja (52,5 %), omamljenost/produljeno spavanje (41,7 %), crvenilo na mjestu ubrizgavanja (37,7 %), smanjen apetit (25,0 %), oticanje na mjestu ubrizgavanja (22,1 %) i vrućica $\geq 38,0$ °C (11,8 %). U sudionika u dobi od 2 i više godina najčešće prijavljivane nuspojave bile su: bol na mjestu ubrizgavanja (66,0 % do 82,9 %), bol u mišićima (26,5 % do 48,3 %), crvenilo na mjestu ubrizgavanja (15,1 % do 39,1 %), umor (27,8 % do 37,2 %), glavobolja (5,6 % do 29,3 %) i oticanje na mjestu ubrizgavanja (15,6 % do 27,1 %).

Sudionici ispitivanja u dobi od 18 i više godina

Sigurnost primjene cjepiva Prevenar 20 ocijenjena je u 4552 sudionika u dobi od 18 i više godina u 6 kliničkih ispitivanja (dva ispitivanja faze 1, jedno ispitivanje faze 2 i tri ispitivanja faze 3) te u 2496 sudionika u kontrolnim skupinama.

U ispitivanjima faze 3 cjepivo Prevenar 20 primilo je 4263 sudionika. Među njima je bilo 1798 sudionika u dobi od 18 do 49 godina, 334 sudionika u dobi od 50 do 59 godina i 2131 sudionik u dobi od 60 i više godina (1138 sudionika bilo je u dobi od 65 godina i stariji). Među sudionicima koji su primili cjepivo Prevenar 20 u ispitivanjima faze 3, 3639 njih nisu prethodno bili cijepljeni cjepivom protiv pneumokoka, 253 ih je prethodno primilo Pneumovax 23 (pneumokokno polisaharidno cjepivo [23-valentno]; PPSV23) (≥ 1 do ≤ 5 godina prije uključanja u ispitivanje), 246 ih je prethodno primilo samo Prevenar 13 (≥ 6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje), dok je 125 njih prethodno primilo Prevenar 13 nakon kojeg su primili PPSV23 (dozu cjepiva PPSV23 ≥ 1 godinu prije uključanja u ispitivanje).

U ispitivanju B7471007 (pivotalno ispitivanje 1007) faze 3 ocijenjeni su štetni događaji tijekom 1 mjeseca nakon cijepljenja i ozbiljni štetni događaji tijekom 6 mjeseci nakon cijepljenja. Ispitivanje je obuhvatilo 447 sudionika u dobi od 18 do 49 godina, 445 sudionika u dobi od 50 do 59 godina, 1985 sudionika u dobi od 60 do 64 godina, 624 sudionika u dobi od 65 do 69 godina, 319 sudionika u dobi od 70 do 79 godina i 69 sudionika u dobi ≥ 80 godina.

U ispitivanju 1007 i ispitivanju B7471008 faze 3 (ispitivanje dosljednosti serija 1008) u sudionika u dobi od 18 do 49 godina najčešće prijavljivane nuspojave bile su: bol na mjestu injiciranja (79,2 %), bol u mišićima (62,9 %), umor (46,7 %), glavobolja (36,7 %) i bol u zglobovima (16,2 %). U ispitivanju 1007 u sudionika u dobi od 50 do 59 godina najčešće prijavljivane nuspojave bile su: bol na mjestu injiciranja (72,5 %), bol u mišićima (49,8 %), umor (39,3 %), glavobolja (32,3 %) i bol u zglobovima (15,4 %). U ispitivanju 1007 su u sudionika u dobi ≥ 60 godina najčešće prijavljivane nuspojave bile: bol na mjestu injiciranja (55,4 %), bol u mišićima (39,1 %), umor (30,2 %), glavobolja (21,5 %) i bol u zglobovima (12,6 %). Navedene nuspojave bile su blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja.

U ispitivanju B7471006 faze 3 (ispitivanje 1006) ocjenjivana je primjena cjepiva Prevenar 20 u sudionika u dobi ≥ 65 godina s različitim prethodnim pneumokoknim statusom (prethodna primjena cjepiva PPSV23, cjepiva Prevenar 13 ili Prevenar 13 nakon kojeg je slijedio PPSV23). U ovom ispitivanju najčešće prijavljivane nuspojave u sudionika po učestalosti bile su slične onima opisanim u

sudionika ≥ 60 godina u ispitivanju 1007, s nešto češćom boli na mjestu injiciranja (61,2%) u sudionika koji su prethodno primili Prevenar 13 te boli u zglobovima (16,8%) u sudionika koji su prethodno primili Prevenar 13 nakon kojeg je slijedio PPSV23.

Tablični prikaz nuspojava

U nastavku se nalaze tablični prikazi nuspojava iz ispitivanja faze 2 provedene u dojenčadi, kliničkih ispitivanja faze 3 u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji i razdoblja nakon stavljanja cjepiva u promet.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja

Budući da cjepivo Prevenar 20 sadrži 13 istih konjugiranih polisaharida kapsule specifičnih za serotip i iste pomoćne tvari kao i cjepivo Prevenar 13, nuspojave utvrđene za cjepivo Prevenar 13 usvojene su i za cjepivo Prevenar 20. Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene u ispitivanju faze 2 u dojenčadi i ispitivanjima faze 3 u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji za cjepivo Prevenar 20 na temelju najveće učestalosti među nuspojavama, lokalnim reakcijama ili sistemskim događajima, nakon cijepljenja u bilo kojoj dobnoj skupini ili objedinjeno. Podaci iz kliničkih ispitivanja u dojenčadi odražavaju primjenu Prevenara 20 uz istodobnu primjenu drugih uobičajenih pedijatrijskih cjepiva.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava u padajućem nizu prema učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima cjepiva Prevenar 20

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Dojenčad/djeca/adolescenti		Odrasle osobe
		6 tjedana do manje od 5 godina	5 godina do manje od 18 godina	
Poremećaji imunološkog sustava	reakcija preosjetljivosti, uključujući edem lica, dispneju, bronhospazam	rijetko ^a	-	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	vrlo često	vrlo često ^a	vrlo često ^a
Psihijatrijski poremećaji	razdražljivost	vrlo često	vrlo često ^a	-
	plač	manje često ^a	-	-
Poremećaji živčanog sustava	omamljenost/produljeno spavanje	vrlo često	vrlo često ^a	-
	napadaji (uključujući febrilne napadaje)	manje često	-	-
	hipotonička hiporesponzivna epizoda	rijetko ^a	-	-
	nemiran san/skraćeno spavanje	vrlo često ^a	vrlo često ^a	-
	glavobolja	-	vrlo često	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	često	često ^a	manje često ^b
	mučnina	-	-	manje često
	povraćanje	često	često ^a	manje često ^b
	osip	često	često ^a	manje često ^b

**Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima cjepiva
Prevenar 20**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Dojenčad/djeca/adolescenti		Odrasle osobe
		6 tjedana do manje od 5 godina	5 godina do manje od 18 godina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem	-	-	manje često
	urtikarija ili osip nalik urtikariji	manje često	manje često	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u mišićima	-	vrlo često	vrlo često
	bol u zglobovima	-	često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica (pireksija)	vrlo često	manje često	često
	vrućica viša od 38,9 °C	često	-	-
	umor	-	vrlo često	vrlo često
	eritem na mjestu primjene cjepiva	vrlo često	vrlo često	često ^b
	induracija/oticanje na mjestu primjene cjepiva	vrlo često	vrlo često	često ^b
	eritem ili induracija/oticanje na mjestu primjene cjepiva (> 2,0 – 7,0 cm) ^b	vrlo često (nakon primjene doze za malu djecu i u starije djece [u dobi od 2 do < 5 godina])	-	-
		često (nakon primijenjene serije za dojenčad)	-	-
	eritem ili induracija/oticanje na mjestu primjene cjepiva (> 7,0 cm)	manje često	-	-
	bol/osjetljivost na mjestu primjene cjepiva	vrlo često	vrlo često	vrlo često
	bol/osjetljivost na mjestu primjene cjepiva koja uzrokuje ograničenje pokreta udova	često	često	vrlo često ^a
	svrbež na mjestu primjene cjepiva	-	-	manje često
	limfadenopatija	-	-	manje često
	koprivnjača na mjestu primjene cjepiva	-	-	manje često
	zimica	-	-	manje često ^b
	preosjetljivost na mjestu primjene cjepiva	rijetko ^c	-	-

Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima cjepiva Prevenar 20

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Dojenčad/djeca/adolescenti		Odrasle osobe
		6 tjedana do manje od 5 godina	5 godina do manje od 18 godina	

- a. Ove učestalosti se temelje na nuspojavama prijavljenim u kliničkim ispitivanjima cjepiva Prevenar 13 jer te nuspojave nisu bile prijavljene u ispitivanjima cjepiva Prevenar 20 (faze 2 i 3) u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi do 18 godina i odraslih osoba u dobi od 18 i više godina (faze 3). Stoga učestalost nije poznata.
- b. Događaj prijavljen tijekom kliničkih ispitivanja cjepiva Prevenar 13 u odraslih osoba, s učestalošću vrlo često ($\geq 1/10$).
- c. Nuspojava koja nije prijavljena za Prevenar 13, iako su urtikarija na mjestu ubrizgavanja, svrbež na mjestu ubrizgavanja i dermatitis na mjestu ubrizgavanja bili prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja cjepiva Prevenar 13 u promet.

Sigurnost kod istodobne primjene cjepiva u odraslih osoba

Kada se Prevenar 20 primjenjivao u odraslih osoba u dobi ≥ 65 godina zajedno s trećom dozom (docjepljivanje) mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida), profil podnošljivosti uglavnom je bio sličan onom zabilježenom kod samostalne primjene mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida). Bilo je nekoliko razlika u sigurnosnom profilu u odnosu na samostalnu primjenu cjepiva Prevenar 20. Pireksija (13,0 %) i zimica (26,5 %) prijavljene su kao „vrlo česte“ nuspojave kod istodobne primjene u ispitivanju faze 3 B7471026 (ispitivanje 1026). Bila je i jedna prijava omaglice (0,5 %) u skupini s istodobnom primjenom.

Nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja cjepiva u promet

Tablica 2 uključuje štetne događaje koji su spontano prijavljeni tijekom primjene cjepiva Prevenar 13 u razdoblju nakon stavljanja u promet u pedijatrijskoj populaciji i populaciji odraslih osoba te koji se mogu pojaviti i kod primjene cjepiva Prevenar 20. Iskustvo o sigurnosti primjene cjepiva Prevenar 13 u razdoblju nakon stavljanja u promet važno je i za cjepivo Prevenar 20, jer Prevenar 20 sadrži sve sastojke (konjugirane polisaharide i pomoćne tvari) cjepiva Prevenar 13. Navedene događaje dobrovoljno je prijavila populacija neutvrđene veličine. Stoga nije moguće pouzdano ocijeniti njihovu učestalost ili za sve događaje utvrditi njihovu uzročno-posljedičnu vezu s izloženošću cjepivu.

Tablica 2. Nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja cjepiva Prevenar 13 u promet

Organski sustav	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfadenopatija lokalizirana na području ubrizgavanja
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, uključujući šok
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem, multififormni eritem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	dermatitis na mjestu primjene cjepiva, urtikarija na mjestu ubrizgavanja, svrbež na mjestu ubrizgavanja

Događaji prijavljeni spontano u razdoblju nakon stavljanja cjepiva Prevenar 13 u promet; zbog toga se učestalosti nisu mogle procijeniti iz dostupnih podataka za cjepivo Prevenar 20 i smatraju se nepoznatim.

Dodatne informacije o posebnim populacijama u ispitivanjima Prevenara 13

Sudionici u dobi od 6 do < 18 godina s HIV infekcijom imaju slične učestalosti nuspojava kao u tablici 1, osim u slučaju vrućice (11 % do 19 %), boli u zglobovima (24 % do 42 %) i povraćanja (8% do 18%), koje su bile vrlo česte nuspojave. Kod sudionika u dobi ≥ 18 godina s HIV infekcijom nuspojave su zabilježene sličnom učestalošću kao u tablici 1, osim nuspojava pireksije (5 % do 18 %) i

povraćanja (8 % do 12 %) koje su bile vrlo česte i mučnine (< 1 % do 3 %) koja je bila česta nuspojava.

Sudionici u dobi od 2 do < 18 godina s HSCT-om imaju slične učestalosti nuspojava kao u tablici 1, osim u slučaju boli na mjestu primjene cjepiva koja uzrokuje ograničenje pokreta udova (5 % do 15 %), povraćanja (6 % do 21 %), proljeva (15 % do 32 %) i boli u zglobovima (25 % do 32 %), koje su bile vrlo česte nuspojave. Kod sudionika u dobi $\geq$ 18 godina podvrgnutih transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica nuspojave su zabilježene sličnom učestalosti kao u tablici 1, osim nuspojava pireksije (4 % do 15 %), povraćanja (6 % do 21 %) i proljeva (25 % do 36 %) koje su bile vrlo česte.

Sudionici u dobi od 6 do < 18 godina s SCD-om imaju slične učestalosti nuspojava kao u tablici 1, osim u slučaju boli na mjestu primjene cjepiva koja uzrokuje ograničenje pokreta udova (11 % do 16 %), vrućice (21 % do 22 %), povraćanja (13 % do 15 %), proljeva (13 % do 25 %) i boli u zglobovima (40 % do 45 %), koje su bile vrlo česte nuspojave.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje cjepivom Prevenar 20 je malo vjerojatno jer dolazi u napunjenoj štrcaljki.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, pneumokokna cjepiva; ATK oznaka: J07AL02

Mehanizam djelovanja

Cjepivo Prevenar 20 sadrži 20 pneumokoknih kapsularnih polisaharida, i svi su konjugirani na proteinski nosač CRM₁₉₇, koji mijenja imunski odgovor na polisaharid od odgovora neovisnog o T-stanicama u odgovor ovisan o T-stanicama. Odgovor ovisan o T-stanicama dovodi do povećanog odgovora protutijela i potiče funkcionalna protutijela (povezana s opsonizacijom, fagocitozom i ubijanjem pneumokoka) u svrhu zaštite od pneumokokne bolesti, kao i stvaranja memorijskih B-stanica, što omogućuje anamnestički (*booster*) odgovor na ponovno izlaganje bakteriji.

Imunski odgovori u djece i odraslih osoba nakon izloženosti bakteriji *Streptococcus pneumoniae* ili nakon pneumokoknog cjepiva mogu se odrediti mjerenjem odgovora IgG-a ili opsonofagocitne aktivnosti (OPA). OPA mjeri aktivnost funkcionalnih protutijela i smatra se važnom zamjenskom mjerom imunološke zaštite od pneumokokne bolesti u odraslih osoba. U djece se koriste višestruki kriteriji imunogenosti za kliničku procjenu konjugiranih pneumokoknih cjepiva, uključujući udio cijepljene djece koja su postigla razinu protutijela IgG specifičnog za serotip od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ uz primjenu imunoenzimskog testa (engl. *enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA) Svjetske zdravstvene organizacije ili ekvivalent te vrijednosti specifičan za pojedini test.

Nisu jasno utvrđeni imunski odgovori specifični za serotip koji koreliraju s individualnom zaštitom od pneumokokne bolesti.

Klinička djelotvornost

Nisu provedena ispitivanja djelotvornosti s cjepivom Prevenar 20 .

Podaci o imunogenosti

Klinička ispitivanja cjepiva Prevenar 20 u dojenčadi, djece i adolescenata

Imunogenost je procijenjena prema stopama odgovora IgG-a specifičnog za serotip (udio sudionika koji je dosegao razinu IgG-a specifičnog za serotip od $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ili ekvivalent te vrijednosti specifičan za pojedini test) i vrijednostima GMC IgG-a u 1. mjesecu nakon primarne serije i 1 mjesec nakon doze za malu djecu. Vrijednosti GMT OPA-e također su izmjerene 1 mjesec nakon primarne serije i nakon doze za malu djecu. Prethodno utvrđena koncentracija od $0,35 \mu\text{g/ml}$ u ELISA testu Svjetske zdravstvene organizacije (ili ekvivalent vrijednosti praga specifičan za pojedini test) je samo primjenjiva na razini populacije i ne može se koristiti za predviđanje individualne zaštite ili zaštite specifične za serotip protiv invazivne pneumokokne bolesti. Ne postoji korelat zaštite za upalu pluća i akutnu upalu uha.

Dva klinička ispitivanja faze 3 (Ispitivanje 1011, Ispitivanje 1012) i jedno kliničko ispitivanje faze 2 (Ispitivanje 1003) procjenjivalo je imunogenost cjepiva Prevenar 20 u seriji od 3 doze i 4 doze u dojenčadi. Jedno ispitivanje faze 3, B7471027 (ispitivanje 1027), procjenjivalo je imunogenost jednokratne doze docjepljivanja ili 2 doze cjepiva Prevenar 20 u male djece u dobi od 12 mjeseci do manje od 24 mjeseca nakon prethodne primjene 2 doze cjepiva Prevenar 13 za dojenčad. Jedno ispitivanje faze 3 (Ispitivanje 1014) provedeno među djecom u dobi od 15 mjeseci do manje od 18 godina procjenjivalo je primjenu jednokratne doze cjepiva Prevenar 20.

Imunosni odgovori nakon 3 i 4 doze u seriji 4-doznog cijepljenja u dojenčadi

U Ispitivanju 1011 provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama i Portoriku, 1991 zdravo dojenče u dobi od 2 mjeseca (≥ 42 do ≤ 98 dana) u vrijeme pristanka, rođeno s > 36 tjedana trudnoće, bila su randomizirana (1:1) i cijepljena bilo s cjepivom Prevenar 20 ili cjepivom Prevenar 13 u približnoj dobi od 2, 4, 6 i 12 mjeseci do 15 mjeseci. Ispitanici su također primili druga pedijatrijska cjepiva, uključujući kombinirano cjepivo koje sadrži cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestaničnog), hepatitisa B (rDNA), poliomijelitisa (inaktiviranog) i konjugirano cjepivo protiv hemofilusa influence tipa b (adsorbirano) uz sve 3 doze i kombinirano cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole te cjepivo protiv virusa *varicelle* uz dozu za malu djecu. U ispitivanju je bila dozvoljena istodobna primjena cjepiva protiv rotavirusa i gripe.

Mjesec dana nakon primjene treće doze za dojenčad NI za razliku u postotcima ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a specifičnim za serotip (s 10 %-tnim kriterijem NI-a) bio je ispunjen kod 9 od 13 podudarajućih serotipova te nije bio ispunjen kod 4 serotipa (serotipovi 3, 4, 9V i 23F) (tablica 3). Šest od 7 dodatnih serotipova također je ispunilo kriterij neinferiornost, u usporedbi s najnižim rezultatom za serotip cjepiva u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 (isključujući serotip 3). Serotip 12F nije ispunio kriterij statističke neinferiornosti. Jedan (1) mjesec nakon treće doze cjepiva Prevenar 20 vrijednosti GMC IgG-a nisu bile neinferiorne (s NI kriterijem od 0,5 za omjer geometrijske sredine vrijednosti (engl. *geometric mean ratio*, GMR) IgG-a) onima u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 za svih 13 podudarajućih serotipova. Svih 7 dodatnih serotipova također su ispunili kriterij NI-a do najniže vrijednosti GMC IgG-a (isključujući serotip 3) među serotipovima cjepiva u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 (tablica 3).

Razine protutijela za svih 7 dodatnih serotipova bile su značajno više u odnosu na one odgovarajućeg serotipa u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 (tablice 3 i 4).

Mjesec dana nakon doze za dojenčad NI za vrijednosti GMC IgG-a (s NI kriterijem od 0,5 za vrijednost GMR IgG-a) je bio ispunjen za svih 13 podudarajućih serotipova. Sedam (7) dodatnih serotipova također su ispunili kriterij NI-a do najniže vrijednosti GMC IgG-a (isključujući serotip 3) među serotipovima cjepiva u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 (tablica 4). Iako NI nije bila službeno ispitana za ovaj ishod, opažene razlike (Prevenar 20 – Prevenar 13) u postotcima ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a specifičnim za serotip 1 mjesec nakon 4. doze bile su veće od – 10 % za svih 13 podudarajućih serotipova osim serotipa 3 (- 16,4 %, CI – 21,0 %, - 11,8 %). Za 7 dodatnih serotipova opažene razlike u postotcima ispitanika s

postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a specifičnim za serotip 1 mjesec nakon 4. doze kretale su se u rasponu od - 11,5 % (serotip 12F) do 1,8 % (serotipovi 15B, 22F i 33F) (tablica 4).

Tablica 3. Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a na pneumokok i vrijednosti GMC IgG-a na pneumokok (µg/ml) mjesec dana nakon 3. doze serije od 4 doze, Ispitivanje 1011^a

	Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a ^b			Vrijednosti GMC IgG-a		
	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Razlika (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Prevenar 20 / Prevenar 13
	%	%	% (95 %-tni CI ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (95 %-tni CI ^e)
Serotipovi						
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)
9V	80,3	88,8	-8,5 (-12,0; -5,0)	0,87	1,21	0,72 (0,65; 0,80)
14	94,2	95,4	-1,2 (-3,4; 1,0)	2,16	2,72	0,79 (0,71; 0,89)
18C	87,3	89,4	-2,1 (-5,3; 1,0)	1,31	1,71	0,77 (0,70; 0,84)
19A	96,3	98,0	-1,7 (-3,4; -0,1)	0,72	0,91	0,79 (0,72; 0,86)
19F	96,0	95,9	0,2 (-1,8; 2,1)	1,59	2,00	0,79 (0,73; 0,86)
23F	74,3	83,2	-8,9 (-12,8; -4,9)	0,82	1,25	0,66 (0,58; 0,75)
Dodatni serotipovi^f						
8	95,8	83,2 ^f	12,6 (9,8; 15,6)	1,80	0,91 ^g	1,98 (1,81; 2,16)
10A	88,0	83,2 ^f	4,8 (1,4; 8,3)	1,21	0,91 ^g	1,32 (1,18; 1,49)
11A	90,0	83,2 ^f	6,9 (3,6; 10,2)	1,39	0,91 ^g	1,52 (1,39; 1,67)
12F	48,0	83,2 ^f	-35,1 (-39,4; -30,8)	0,55	0,91 ^g	0,60 (0,54; 0,67)
15B	97,0	83,2 ^f	13,8 (11,1; 16,8)	4,40	0,91 ^g	4,82 (4,39; 5,30)

Tablica 3. Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a na pneumokok i vrijednosti GMC IgG-a na pneumokok (µg/ml) mjesec dana nakon 3. doze serije od 4 doze, Ispitivanje 1011^a

	Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a ^b			Vrijednosti GMC IgG-a		
22F	98,7	83,2 ^f	15,5 (12,9; 18,3)	3,71	0,91 ^g	4,06 (3,68; 4,48)
33F	89,3	83,2 ^f	6,1 (2,8; 9,5)	1,49	0,91 ^g	1,64 (1,46; 1,83)

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); dLIA = direktni imunotest temeljen na Luminex tehnologiji; ELISA = imunoenzimski test ELISA; GMC = geometrijska srednja vrijednost koncentracije (engl. *geometric mean concentration*); GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (engl. *geometric mean ratio*); IgG = imunoglobulin G; LLOQ = donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*).

Napomena: Neinferiornost za serotip bila je zaključena ako je donja granica dvostranog 95 %-tnog CI-a za razliku izraženu u postotcima (Prevenar 20– Prevenar 13) iznosila > -10 % ili ako je donja granica dvostranog 95 %-tnog CI-a za vrijednost GMR (cjepivo Prevenar 20 naspram cjepiva Prevenar 13) iznosila > 0,5 za taj serotip.

Napomena: rezultati testa ispod LLOQ-a su u analizi bili postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.

- Ispitivanje 1011 je provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama i na teritoriju Portorika (NCT04382326).
- Unaprijed određene razine za serotipove cjepiva Prevenar 13 su iz objavljenog „bridging“ ispitivanja (Tan CY, i sur. 2018) koje koristi rezultate dobivene nakon primjene primarnih doza za dojenčad, prije doze za malu djecu i nakon doze za malu djecu (raspored s 3 doze za dojenčad nakon kojih slijedi primjena doze za malu djecu) osim za serotip 19A, za koji su korišteni samo rezultati dobiveni nakon primjene primarnih doza za dojenčad. Za dodatnih 7 serotipova unaprijed određene razine su izvedene iz procjene podudarnosti (klinički dLIA za ponovno testiranje rezultata ELISA-e) podataka iz ispitivanja B7471003 faze 2, koje također koristi raspored s 3 doze za dojenčad nakon kojih slijedi primjena doze za malu djecu.
- N = broj sudionika s važećim koncentracijama IgG-a.
- Dvostrani CI na temelju Miettinen i Nurminen metode.
- Vrijednosti GMC, GMR i povezani dvostrani CI-ovi bili su izračunati eksponenciranjem srednjih vrijednosti i srednjih razlika (Prevenar 20 – Prevenar 13) logaritma koncentracija i odgovarajućih CI-ova (na temelju Studentove t-distribucije).
- Za razlike izražene u postotcima 7 dodatnih serotipa rezultati IgG-a dobiveni od serotipa 23F (serotip cjepiva Prevenar 13 s najnižim postotkom, isključujući serotip 3) u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 korišteni su u usporedbama za neinferiornost. Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a na serotipove 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 iznosili su 1,4 %, 1,9 %, 1,4 %, 0,1 %, 1,2 %, 1,4 % odnosno 1,5 %.
- Za vrijednosti GMR 7 dodatnih serotipa rezultati IgG-a dobiveni od serotipa 19A (serotip cjepiva Prevenar 13 s najnižom vrijednošću GMC, isključujući serotip 3) u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 korišteni su u usporedbama za neinferiornost. Vrijednosti GMC IgG-a na serotipove 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 iznosili su 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml odnosno 0,02 µg/ml.

Tablica 4. Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a na pneumokok i vrijednosti GMC IgG-a na pneumokok (µg/ml) mjesec dana nakon 4. doze serije od 4 doze, Ispitivanje 1011^a

	Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a ^b			Vrijednosti GMC IgG-a		
	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Razlika (Prevenar 20– Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20 / Prevenar 13
	%	%	% (95 %-tni CI ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (95 %-tni CI ^e)
Serotipovi						
1	95,5	98,1	-2,6 (-4,5; -0,9)	1,47	2,12	0,69 (0,63; 0,76)

Tablica 4. Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a na pneumokok i vrijednosti GMC IgG-a na pneumokok (µg/ml) mjesec dana nakon 4. doze serije od 4 doze, Ispitivanje 1011^a

Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a ^b				Vrijednosti GMC IgG-a		
	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Razlika (Prevenar 20– Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20 / Prevenar 13
	%	%	% (95 %-tni CI ^d)	GMC ^e	GMC ^e	GMR (95 %-tni CI ^e)
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)
Dodatni serotipovi						
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)

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); dLIA = direktni imunotest temeljen na Luminex tehnologiji; ELISA = imunoenzimski test ELISA; GMC = geometrijska srednja vrijednost koncentracije (engl. *geometric mean concentration*); GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (engl. *geometric mean ratio*); IgG = imunoglobulin G; LLOQ = donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*).

Tablica 4. Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a na pneumokok i vrijednosti GMC IgG-a na pneumokok ($\mu\text{g/ml}$) mjesec dana nakon 4. doze serije od 4 doze, Ispitivanje 1011^a

Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a ^b			Vrijednosti GMC IgG-a		
Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Razlika (Prevenar 20– Prevenar 13) % (95 %-tni CI ^d)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20 / Prevenar 13 GMR (95 %-tni CI ^e)
%	%		GMC ^e	GMC ^e	

Napomena: Neinferiornost za serotip bila je zaključena ako je donja granica dvostranog 95 %-tnog CI-a za vrijednost GMR (cjepivo Prevenar 20 naspram cjepiva Prevenar 13) iznosila $> 0,5$ za taj serotip.

Napomena: rezultati testa ispod LLOQ-a su u analizi bili postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.

- Ispitivanje 1011 je provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama i na teritoriju Portorika (NCT04382326).
- Unaprijed određene razine za serotipove cjepiva Prevenar 13 su iz objavljenog „bridging“ ispitivanja (Tan CY, i sur. 2018) koje koristi rezultate dobivene nakon primjene primarnih doza za dojenčad, prije doze za malu djecu i nakon doze za malu djecu (raspored s 3 doze za dojenčad nakon kojih slijedi primjena doze za malu djecu) osim za serotip 19A, za koji su korišteni samo rezultati dobiveni nakon primjene primarnih doza za dojenčad. Za dodatnih 7 serotipova Unaprijed određene razine su izvedene iz procjene podudarnosti (klinički dLIA za ponovno testiranje rezultata ELISA-e) podataka iz ispitivanja B7471003 faze 2, koje također koristi raspored s 3 doze za dojenčad nakon kojih slijedi primjena doze za malu djecu.
- N = broj sudionika s važećim koncentracijama IgG-a.
- Dvostrani CI na temelju Miettinen i Nurminen metode.
- Vrijednosti GMC, GMR i povezani dvostrani CI-ovi bili su izračunati eksponenciranjem srednjih vrijednosti i srednjih razlika (Prevenar 20 – Prevenar 13) logaritma koncentracija i odgovarajućih CI-ova (na temelju Studentove t-distribucije).
- Za razlike izražene u postotcima 7 dodatnih serotipa rezultati IgG-a dobiveni od serotipa 18C ili 23F (serotip cjepiva Prevenar 13 s najnižim postotkom, isključujući serotip 3) u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 korišteni su u usporedbama neinferiornosti. Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a na serotipove 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 iznosili su 4,2 %, 2,2 %, 3,8 %, 0,1 %, 3,1 %, 1,7 % odnosno 2,3 %.
- Za vrijednosti GMR 7 dodatnih serotipa rezultati IgG-a dobiveni od serotipa 1 (serotip cjepiva Prevenar 13 s najnižom vrijednošću GMC, isključujući serotip 3) u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 korišteni su u usporedbama za neinferiornost. Vrijednosti GMC IgG-a na serotipove 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 iznosili su 0,03 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,00 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 0,01 $\mu\text{g/ml}$.

Vrijednosti GMT OPA-e za 13 podudarajućih serotipova u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 20 bile su uglavnom usporedive s vrijednostima GMT OPA-e u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 mjereno 1 mjesec nakon primanja treće doze za dojenčad i bile su malo niže nego u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 za većinu serotipova nakon primljene doze za malu djecu. Postoji varijabilnost podataka o OPA-i zbog male veličine uzoraka, dok nije poznata interpretacija kliničkog značaja malo nižih vrijednosti GMT OPA-e. Zabilježene vrijednosti GMT OPA-e za 7 dodatnih serotipa bile su značajno veće u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 20 nego u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13. Imunosni odgovori na cjepivo Prevenar 20 također pokazuju pojačavanje koncentracija IgG-a i vrijednosti GMT OPA-e nakon primanja doze za malu djecu, što pokazuje da je memorijski odgovor bio potaknut s 3 doze za dojenčad.

Imunosni odgovori IgG-a na pneumokok nakon 2 i 3 doze 3-dozne serije cjepiva

U Ispitivanju 1012, 1204 dojenčeta u dobi od 2 mjeseca (≥ 42 do ≤ 112 dana) u vrijeme pristanka, rođena s > 36 . tjedana trudnoće, bila su randomizirana (1:1) i cijepljena bilo s cjepivom Prevenar 20 ili cjepivom Prevenar 13. Prva doza je dana pri uključivanju u ispitivanje, druga doza približno 2 mjeseca kasnije, dok je treća doza dana u dobi od približno 11 do 12 mjeseci.

Mjesec dana nakon 2 doze za dojenčad, zabilježene vrijednosti GMC IgG-a za 9 od 13 podudarajućih serotipova nisu bile inferiorne (NI) onima zabilježenima u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13, a 4 od 13 podudarajućih serotipova (6A, 6B, 9V i 23F) nisu ispunili dvostruki statistički kriterij neinferiornosti. Postotci ispitanika s postignutim unaprijed određenim koncentracijama IgG-a specifičnim za serotip 1 mjesec nakon 2. doze cjepiva Prevenar 20 za 4 od 13 podudarajućih serotipova nisu bili inferiorni onima zabilježenim u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13, na temelju 10 %-tnog kriterija neinferiornosti, a 9 od 13 podudarajućih serotipova (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C i 23F) nisu ispunili kriterij za neinferiornost.

Imuni odgovori na dodatnih 7 serotipova nakon cijepljenja sa cjepivom Prevenar 20 nisu bili inferiorni u odnosu na najniži IgG GMC između 13 serotipova (serotip 6B) cjepiva Prevenar 13.

Kod 7 dodatnih serotipova, postotci sudionika s postignutim zadanim koncentracijama IgG-a specifičnim za serotip 1 mjesec nakon 2. doze cjepiva Prevenar 20 za 5 od 7 dodatnih serotipova nisu bili inferiorni u odnosu na serotip s najnižim postotkom među 13 serotipova (serotip 6B) u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13, dok serotipovi 10A i 12F nisu ispunili statistički kriterij za neinferiornost. Klinički značaj navedenih nalaza nije poznat. Nadalje, vrijednosti GMC IgG-a za 7 dodatnih serotipova bile su više u odnosu na vrijednosti GMC IgG-a odgovarajućih serotipova u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 nakon dvije doze za dojenčad. Mjesec dana nakon primjene treće doze (za malu djecu) cjepiva Prevenar 20, zabilježene vrijednosti GMC IgG-a nisu bile inferiorne onima zabilježenim u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 za 12 od 13 podudarajućih serotipova, osim za serotip 6B, a zabilježene vrijednosti za svih 7 dodatnih serotipova nisu bile inferiorne u odnosu na serotip s najnižom vrijednosti GMC IgG-a u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13. Dodatno, vrijednosti GMC IgG-a za 7 dodatnih serotipova bile su više u usporedbi s vrijednostima GMC IgG-a za odgovarajuće serotipove u cjepivu Prevenar 13 nakon doze za malu djecu.

Vrijednošću GMT OPA-e mjerili su se funkcionalni odgovori za 13 podudarajućih serotipova mjesec dana nakon druge doze za dojenčad i mjesec dana nakon doze za malu djecu u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 20, a bili su uglavnom slični zabilježenim vrijednostima GMT OPA-e u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 13 za većinu serotipova, dok su opažene vrijednosti GMT OPA-e za 7 dodatnih serotipova bile značajno više u obje vremenske točke u skupini koja je primala cjepivo Prevenar 20, u odnosu na skupinu koja je primala cjepivo Prevenar 13. Zabilježena su povećanja odgovora protutijela IgG i OPA nakon primjene cjepiva Prevenar 20 poslije 2. doze pa do iza 3. doze za svih 20 serotipova, uključujući one koji nisu postigli neinferiornost, koja ukazuje na imunološku memoriju.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do manje od 18 godina (ispitivanja 1027 i 1014)

Djeca u dobi od 12 mjeseci do manje od 24 mjeseca, prethodno cijepljena cjepivom Prevenar 13 (ispitivanje 1027)

U multicentričnom, randomiziranom, djelomično dvostruko slijepom ispitivanju (ispitivanje 1027), 356 ispitanika u dobi od 12 mjeseci do manje od 24 mjeseca, koji su prethodno primili 2 doze cjepiva Prevenar 13 za dojenčad, bili su uključeni u ispitivanje i randomizirani kako bi primili bilo 1 ili 2 doze cjepiva Prevenar 20 za malu djecu ili jednokratnu dozu cjepiva Prevenar 13 (kontrola). U skupini koja je primala 2 doze cjepiva Prevenar 20, druga doza je dana približno 2 mjeseca nakon 1. doze.

Zabilježeni su imunosni odgovori IgG-a na 13 podudarajućih serotipova nakon primjene 1 ili 2 doze cjepiva Prevenar 20, pri čemu su zabilježene vrijednosti GMC IgG-a bile brojčano veće za većinu od 13 podudarajućih serotipova nakon primjene 1 doze cjepiva Prevenar 20, nego nakon primjene 2 doze cjepiva Prevenar 20. Vrijednosti GMC IgG-a zabilježene 1 mjesec nakon zadnjeg cijepljenja za 13 podudarajućih serotipova bile su niže nakon primjene 1 ili 2 doze cjepiva Prevenar 20, nego nakon primjene 1 doze cjepiva Prevenar 13. Zabilježeni su imunosni odgovori IgG-a na svih 7 dodatnih serotipova nakon primjene 1 ili 2 doze cjepiva Prevenar 20, s numerički višim odgovorima IgG-a nakon primjene 2 doze cjepiva Prevenar 20, nego nakon primjene jednokratne doze. Zabilježene vrijednosti GMC IgG-a za svih 7 dodatnih serotipova (koji nisu pokriveni cjepivom Prevenar 13) bile su niske 1 mjesec nakon primjene jednokratne doze cjepiva Prevenar 13 za malu djecu.

Odgovori OPA-e bili su potaknuti za svih 20 serotipova sa sličnom tendencijom kao što je gore opisano za vrijednosti GMC IgG-a.

Djeca i adolescenti u dobi od 15 mjeseci do manje od 18 godina (Ispitivanje 1014)

U multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom bolesnika (Ispitivanje 1014) ispitanici su bili uključeni u ispitivanje prema dobnoj skupini (približno 200 sudionika po skupini) kako bi primili jednokratnu dozu cjepiva Prevenar 20, kako je opisano u nastavku.

Djeca u dobi od 15 mjeseci do manje od 24 mjeseca prethodno cijepljena cjepivom Prevenar 13

U dobnoj skupini od 15 do manje od 24 mjeseca ispitanici su prethodno bili cijepljeni s 3 ili 4 doze cjepiva Prevenar 13. Za svih 20 serotipova cjepiva bila su zabilježena povećanja u koncentracijama IgG-a, od vrijednosti prije primjene do 1 mjesec nakon primjene cjepiva Prevenar 20. Zabilježene vrijednosti višekratnog povećanja geometrijske sredine vrijednosti (engl. *geometric mean fold rise*, GMFR) IgG-a na 7 dodatnih serotipova kretale su se u rasponu od 27,9 do 1847,7.

Djeca u dobi od 24 mjeseca do manje od 5 godina prethodno cijepljena cjepivom Prevenar 13

U dobnoj skupini od 24 mjeseca do manje od 5 godina ispitanici su prethodno bili cijepljeni s 3 ili 4 doze cjepiva Prevenar 13. Za svih 20 serotipova cjepiva bila su zabilježena povećanja u koncentracijama IgG-a, od vrijednosti prije primjene do 1 mjesec nakon primjene cjepiva Prevenar 20. Zabilježene vrijednosti GMFR IgG-a na 7 dodatnih serotipova kretale su se u rasponu od 36,6 do 796,2. Za 7 dodatnih serotipova, 71,2 % do 94,6 % imalo je ≥ 4 -struki porast titara OPA-e.

Djeca i adolescenti u dobi od 5 godina do manje od 18 godina prethodno necijepljena ili cijepljena cjepivom Prevenar 13

U ispitanika u dobi od 5 do manje od 10 godina i od 10 do manje od 18 godina, bez obzira na njihovu povijest cijepljenja cjepivom Prevenar 13: cjepivo Prevenar 20 je potaknulo snažne imunosne odgovore IgG-a i OPA-e na 20 serotipova cjepiva nakon jednokratne doze u sudionika u dobi od 5 do manje od 18 godina. Vrijednosti GMFR OPA-e na 7 dodatnih serotipova kretale su se u rasponu od 11,5 do 499,0 te su zabilježena povećanja vrijednosti GMT OPA-e za svih 20 serotipova cjepiva.

Prijevremeno rođena dojenčad

Nisu dostupni podaci o imunogenosti cjepiva Prevenar 20 u prijevremeno rođene dojenčadi. Na temelju iskustva s cjepivom Prevenar i cjepivom Prevenar 13, imunosni odgovori su potaknuti u prijevremeno rođene dojenčadi, iako mogu biti slabiji nego u dojenčadi rođene u terminu. Sigurnost primjene i podnošljivost cjepiva Prevenar 20 procijenjene su u ispitivanju faze 3 (Ispitivanje 1013) koje je obuhvatilo 111 kasno prijevremeno rođene dojenčadi (dojenčad rođena u rasponu od 34. do prije 37. tjedna gestacijske dobi) među ukupnom ispitivanom populacijom. Ispitanici su bili randomizirani kako bi primili seriju od 4 doze bilo cjepiva Prevenar 20 (N=77) ili cjepiva Prevenar 13 (N=34).

Klinička ispitivanja cjepiva Prevenar 20 u odraslih osoba

Tri klinička ispitivanja faze 3, B7471006, B7471007 i B7471008 (Ispitivanje 1006, Ispitivanje 1007 i Ispitivanje 1008) provedena su u Sjedinjenim Državama i Švedskoj kako bi ocijenila imunogenost cjepiva Prevenar 20 u različitim skupinama bolesnika odrasle dobi i u sudionika koji prethodno nisu primili pneumokokno cjepivo ili su prethodno primili Prevenar 13, PPSV23 ili oba cjepiva.

Svako ispitivanje je obuhvatilo sudionike koji su bili zdravi ili imunokompetentni sa stabilnim podležućim stanjima, uključujući kroničnu kardiovaskularnu bolest, kroničnu plućnu bolest,

poremećaje bubrega, šećernu bolest, kroničnu bolest jetre i medicinski rizična stanja te ponašanja (npr. pušenje) za koja je poznato da povećavaju rizik od ozbiljne pneumokokne upale pluća i invazivne pneumokokne bolesti (engl. *invasive pneumococcal disease*, IPD). U pivotalnom ispitivanju (Ispitivanje 1007) navedeni čimbenici rizika utvrđeni su u 34 %, 32 % i 26 % sudionika u dobi od 60 i više godina, 50 do 59 godina odnosno 18 do 49 godina. Stabilno medicinsko stanje definirano je kao medicinsko stanje koje ne zahtijeva značajnu promjenu terapije u prethodnih 6 tjedana (tj. prelazak na novu terapijsku kategoriju zbog pogoršanja bolesti) ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti unutar 12 tjedana prije primanja ispitivanog cjepiva.

U svakom od ispitivanja imunosni odgovori izazvani cjepivom Prevenar 20 i kontrolnim cjepivima protiv pneumokoka izmjereni su testom opsonofagocitne aktivnosti (OPA). Testovi opsonofagocitne aktivnosti mjere funkcionalna protutijela na *Streptococcus pneumoniae*.

Usporedba imunosnih odgovora na cjepivo Prevenar 20 s imunološkim odgovorima na cjepiva Prevenar 13 i PPSV23

U randomiziranom, aktivno kontroliranom, dvostruko slijepom, kliničkom ispitivanju neinferiornosti (Pivotalno ispitivanje 1007) cjepiva Prevenar 20 u Sjedinjenim Državama i Švedskoj, sudionici u dobi od 18 i više godina, koji prethodno nisu primili pneumokokno cjepivo, bili su uključeni u 1 od 3 kohorte, ovisno o njihovoj dobi pri uključivanju u ispitivanje (18 do 49, 50 do 59 i ≥ 60 godina) i randomizirani kako bi primili cjepivo Prevenar 20 ili kontrolu. Sudionici u dobi od 60 i više godina bili su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali cjepivo Prevenar 20 ($n = 1507$) nakon čega je 1 mjesec kasnije slijedila primjena fiziološke otopine (placebo) ili Prevenara 13 ($n = 1490$) uz primjenu cjepiva PPSV23 1 mjesec kasnije. Sudionici u dobi od 18 do 49 godina i 50 do 59 godina bili su nasumično dodijeljeni u skupine (u omjeru 3:1); primili su dozu cjepiva Prevenar 20 (18 do 49 godina: $n = 335$; 50 do 59 godina: $n = 334$) ili Prevenar 13 (18 do 49 godina: $n = 112$; 50 do 59 godina: $n = 111$).

Vrijednosti GMT OPA-e specifične za serotip bile su izmjerene prije prvog cijepljenja i 1 mjesec nakon svakog cijepljenja. Neinferiornost imunosnih odgovora, određena na temelju OPA GMT vrijednosti 1 mjesec nakon cijepljenja, s cjepivom Prevenar 20 u odnosu na kontrolno cjepivo za serotip bila je utvrđena ukoliko je donja granica 2-stranog 95 %-tnog CI-a za omjer GMT-ova (Prevenar 20 /Prevenar 13; Prevenar 20 /PPSV23) za taj serotip bila veća od 0,5.

U sudionika u dobi od 60 i više godina imunosni odgovori na svih 13 zajedničkih serotipova izazvani cjepivom Prevenar 20 bili su neinferiorni u odnosu na one izazvane Prevenarom 13 za iste serotipove 1 mjesec nakon cijepljenja. Općenito su opažene numerički niže geometrijske sredine vrijednosti titara kod primjene cjepiva Prevenar 20 kod serotipova koji se podudaraju, u usporedbi s Prevenarom 13 (tablica 5). Međutim, nije poznat klinički značaj ovih nalaza.

Imunosni odgovori izazvani cjepivom Prevenar 20 na 6/7 dodatnih serotipova bili su neinferiorni u odnosu na one izazvane cjepivom PPSV23 na iste serotipove 1 mjesec nakon cijepljenja. Odgovor na serotip 8 nije ispunio unaprijed određeni statistički kriterij neinferiornosti (donja granica 2-stranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za omjer GMT-ova iznosi 0,49 umjesto $> 0,50$) (tablica 5). Nije poznat klinički značaj ovog opažanja. Potporne analize za druge mjere ishoda za serotip 8 u skupini koja je primila cjepivo Prevenar 20 pokazale su povoljne ishode. To uključuje višekratno povećanje GMFR-a od 22,1 puta u razdoblju od prije cijepljenja do 1 mjesec nakon cijepljenja. Ukupno 77,8 % sudionika postiglo je ≥ 4 -struki porast u vrijednostima OPA titara u razdoblju prije cijepljenja do 1 mjesec nakon cijepljenja, dok je 92,9 % sudionika postiglo vrijednosti OPA titara $\geq$ donjoj granici kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) 1 mjesec nakon cijepljenja.

Tablica 5. Vrijednosti OPA GMT 1 mjesec nakon cijepljenja u sudionika u dobi od 60 i više godina koji su primili cjepivo Prevenar 20 , u usporedbi s Prevenarom 13 za 13 zajedničkih serotipova i u usporedbi s cjepivom PPSV23 za 7 dodatnih serotipova (Ispitivanje 1007)^{a,b,c,d}

	Prevenar 20 (N = 1157 – 1430)	Prevenar 13 (N = 1390 – 1419)	PPSV23 (N = 1201 – 1319)	Usporedba cjepiva	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	Omjer GMT-ova ^e	95% CI ^e
Serotip					
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	1165		0,76	0,66; 0,88
6B	1115	1341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1129		0,86	0,77; 0,96
9V	1456	1568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1253	1482		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
Dodatni serotipovi					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2008		1080	1,86	1,63; 2,12
11A	4427		2535	1,75	1,52; 2,01
12F	2539		1717	1,48	1,27; 1,72
15B	2398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3666		1846	1,99	1,70; 2,32
33F	5126		3721	1,38	1,21; 1,57

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); GMT = geometrijska srednja vrijednost titra (engl. *geometric mean titre*); LLOQ = donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*); N = broj sudionika;

OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pneumokokno polisaharidno cjepivo (23-valentno).

- Ispitivanje 1007 je provedeno u Sjedinjenim Državama i Švedskoj.
- Neinferiornost za serotip je ispunjena ako je donja granica 2-stranog 95 % CI-a za omjer GMT-ova (cjepivo Prevenar 20 /usporedni lijek) bila veća od 0,5 (dvostruki kriterij za neinferiornost).
- Rezultati testa ispod LLOQ-a podešeni su u analizi na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Populacija u koje se mogla ocijeniti imunogenost.
- GMT-ovi i omjeri GMT-ova, kao i povezani 2-strani CI-ovi, temeljeni su na analizi logaritamski transformiranih OPA titara korištenjem regresijskog modela sa skupinom primijenjenog cjepiva, spolom, pušačkim statusom, dobi prilikom cijepljenja u godinama i početnim logaritamski transformiranim OPA titrima.

Imunogenost u sudionika u dobi od 18 do 59 godina

U ispitivanju 1007 sudionici u dobi od 50 do 59 godina i sudionici u dobi od 18 do 49 godina nasumično su raspoređeni u skupine (u omjeru 3:1) kako bi primili 1 dozu cjepiva Prevenar 20 ili Prevenara 13. Vrijednosti OPA GMT specifične za serotip bile su izmjerene prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja. Kod oba cjepiva jači imunosni odgovori bili su opaženi u mlađih sudionika, u usporedbi sa starijim sudionicima. Analiza neinferiornosti cjepiva Prevenar 20 u skupini mlađe dobi naspram cjepiva Prevenar 20 primijenjenog u sudionika u dobi od 60 do 64 godine po serotipu provedena je kako bi poduprla indikaciju u odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina i u dobi od 50 do 59 godina. Neinferiornost je utvrđena ukoliko je donja granica 2-stranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za omjer GMT-ova (Prevenar 20 u sudionika u dobi od 18 do 49 godina/60 do 64 godine i u dobi od 50 do 59 godina/60 do 64 godine) za svaki od 20 serotipa iznosila $> 0,5$. Prevenar 20 je potaknuo imunosne odgovore na svih 20 serotipa u cjepivu u dvije skupine mlađih sudionika koji su bili neinferiorni u odnosu na odgovore u sudionika u

dobi od 60 do 64 godine 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 6).

Iako nije bilo planirano da se koristi kao aktivna kontrola za ocjene imunogenosti u ispitivanju, *post hoc* deskriptivna analiza pokazala je općenito numerički niže vrijednosti GMT OPA 1 mjesec nakon primjene cjepiva Prevenar 20 za serotipove koji su zajednički za oba cjepiva, u usporedbi s Prevenarom 13, u sudionika u dobi od 18 do 59 godina. Međutim, nije poznat klinički značaj ovih nalaza.

Kako je iznad navedeno, osobe s čimbenicima rizika bile su uključene u ovo ispitivanje. Općenito je u svim ispitivanim dobnim skupinama opažen numerički slabiji imunološki odgovor u sudionika s čimbenicima rizika, u usporedbi sa sudionicima bez čimbenika rizika. Nije poznat klinički značaj ovog opažanja.

Tablica 6. Usporedbe vrijednosti OPA GMT 1 mjesec nakon primjene cjepiva Prevenar 20 u sudionika u dobi od 18 do 49 godina ili od 50 do 59 godina s onima u sudionika u dobi od 60 do 64 godine (Ispitivanje 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 godina (N = 251 – 317)	60–64 godine (N = 765 – 941)	18–49 godina u odnosu na 60–64 godine	50–59 godina (N = 266 – 320)	60–64 godine (N = 765 – 941)	50–59 godina u odnosu na 60–64 godine
	GMT ^e	GMT ^e	Omjer GMT-ova ^e (95% CI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Omjer GMT- ova ^e (95% CI) ^e
Serotip						
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	1967	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	3931	1023	3,84 (3,06; 4,83)	1204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4260	1250	3,41 (2,73; 4,26)	1503	1199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1873	1187	1,58 (1,30; 1,91)	1047	1173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6041	1727	3,50 (2,83; 4,33)	1726	1688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4460	1395	3,20 (2,53; 4,04)	1805	1355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1415	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	1559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
Dodatni serotipovi						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4157	2570	1,62 (1,31; 2,00)	2520	2437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7169	5420	1,32 (1,04; 1,68)	6417	5249	1,22 (0,96; 1,56)

Tablica 6. Usporedbe vrijednosti OPA GMT 1 mjesec nakon primjene cjepiva Prevenar 20 u sudionika u dobi od 18 do 49 godina ili od 50 do 59 godina s onima u sudionika u dobi od 60 do 64 godine (Ispitivanje 1007)^{a,b,c,d}

	18–49 godina (N = 251 – 317)	60–64 godine (N = 765 – 941)	18–49 godina u odnosu na 60–64 godine	50–59 godina (N = 266 – 320)	60–64 godine (N = 765 – 941)	50–59 godina u odnosu na 60–64 godine
	GMT ^e	GMT ^e	Omjer GMT-ova ^e (95% CI) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Omjer GMT- ova ^e (95% CI) ^e
12F	5875	3075	1,91 (1,51; 2,41)	3445	3105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4601	3019	1,52 (1,13; 2,05)	3356	2874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7568	4482	1,69 (1,30; 2,20)	3808	4228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7977	5693	1,40 (1,10; 1,79)	5571	5445	1,02 (0,81; 1,30)

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); GMT = geometrijska srednja vrijednost titra (engl. *geometric mean titre*); LLOQ = donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*); N = broj sudionika;

OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pneumokokno polisaharidno cjepivo (23-valentno).

a. Ispitivanje 1007 je provedeno u Sjedinjenim Državama i Švedskoj.

b. Neinferiornost za serotip je ispunjena ukoliko je donja granica 2-stranog 95 % CI-a za omjer GMT-ova (omjer skupina mlađe dobi/skupina u dobi od 60 do 64 godine) bila veća od 0,5 (dvostruki kriterij za neinferiornost).

c. Rezultati testa ispod LLOQ-a podešeni su u analizi na $0,5 \times \text{LLOQ}$.

d. Populacija u koje se mogla ocijeniti imunogenost.

e. GMT-ovi, omjeri GMT-ova i povezani 2-strani CI-ovi temeljeni su na analizi logaritamski transformiranih OPA titara korištenjem regresijskog modela s dobnom skupinom, spolom, pušačkim statusom i početnim logaritamski transformiranim OPA titrima. Usporedbe između sudionika u dobi od 18 do 49 godina i sudionika u dobi od 60 do 64 godine te između sudionika u dobi od 50 do 59 godina i sudionika u dobi od 60 do 64 godine temeljene su na zasebnim regresijskim modelima.

Imunogenost cjepiva Prevenar 20 u odraslih osoba prethodno cijepljenih pneumokoknim cjepivom

Randomizirano, otvoreno kliničko ispitivanje faze 3 (Ispitivanje 1006) opisalo je imunološke odgovore na cjepivo Prevenar 20 u sudionika u dobi od 65 i više godina prethodno cijepljenih cjepivima PPSV23, Prevenar 13 ili Prevenarom 13 nakon kojeg je slijedilo cijepljenje cjepivom PPSV23. Sudionici koji su prethodno bili cijepljeni Prevenarom 13 (samo Prevenarom 13 ili Prevenarom 13 nakon kojeg je slijedilo cjepivo PPSV23) bili su uključeni u ispitivanje u centrima u Sjedinjenim Državama, dok su sudionici prethodno cijepljeni samo cjepivom PPSV23 također bili uključeni u ispitivanje u centrima u Švedskoj (35,5 % u toj kategoriji).

Prevenar 20 je izazvao imunosne odgovore na svih 20 serotipova u cjepivu u sudionika u dobi od 65 i više godina koji su prethodno primili pneumokokno cjepivo (tablica 7). Imunosni odgovori su bili slabiji u sudionika iz obje skupine koji su prethodno primili cjepivo PPSV23.

Tablica 7. Vrijednosti pneumokoknog OPA GMT-a prije i 1 mjesec nakon primjene cjepiva Prevenar 20 u sudionika u dobi od 65 i više godina koji su prethodno primili pneumokokno cjepivo (Ispitivanje 1006)^{a,b,c,d}

	Prethodna primjena samo cjepiva PPSV23		Prethodna primjena samo Prevenara 13		Prethodna primjena cjepiva Prevenar 13 i PPSV23	
	Prije cijepljenja (N = 208–247)	Nakon cijepljenja (N = 216–246)	Prije cijepljenja (N = 210–243)	Nakon cijepljenja (N = 201–243)	Prije cijepljenja (N = 106–121)	Nakon cijepljenja (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
Serotip						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)

Tablica 7. Vrijednosti pneumokoknog OPA GMT-a prije i 1 mjesec nakon primjene cjepiva Prevenar 20 u sudionika u dobi od 65 i više godina koji su prethodno primili pneumokokno cjepivo (Ispitivanje 1006)^{a,b,c,d}

	Prethodna primjena samo cjepiva PPSV23		Prethodna primjena samo Prevenara 13		Prethodna primjena cjepiva Prevenar 13 i PPSV23	
	Prije cijepljenja (N = 208–247)	Nakon cijepljenja (N = 216–246)	Prije cijepljenja (N = 210–243)	Nakon cijepljenja (N = 201–243)	Prije cijepljenja (N = 106–121)	Nakon cijepljenja (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
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)	1081 (880; 1327)	161 (116; 224)	1085 (797; 1478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1159 (951; 1414)	259 (191; 352)	1033 (755; 1415)
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)	1085 (893; 1318)	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)
Dodatni serotipovi						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1012 (807; 1270)	141 (113; 177)	2005 (1586; 2536)	400 (281; 568)	1580 (1176; 2124)
11A	510 (396; 656)	1473 (1192; 1820)	269 (211; 343)	1 908 (1541; 2362)	550 (386; 785)	1567 (1141; 2151)
12F	147 (112; 193)	1054 (822; 1353)	53 (43; 65)	1763 (1372; 2267)	368 (236; 573)	1401 (1002; 1960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1480 (1093; 2003)	190 (124; 291)	1067 (721; 1578)
22F	167 (122; 230)	1773 (1355; 2320)	60 (45; 82)	4157 (3244; 5326)	286 (180; 456)	2718 (1978; 3733)
33F	1129 (936; 1362)	2026 (1684; 2437)	606 (507; 723)	3175 (2579; 3908)	1353 (1037; 1765)	2183 (1639; 2908)

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); GMT = geometrijska srednja vrijednost titra (engl. *geometric mean titre*); LLOQ = donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*); N = broj sudionika;

OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pneumokokno polisaharidno cjepivo (23-valentno).

a. Ispitivanje 1006 je provedeno u Sjedinjenim Državama i Švedskoj.

b. Rezultati testa ispod LLOQ-a podešeni su u analizi na $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Populacija kod koje se mogla ocijeniti imunogenost.

d. Otvorena primjena cjepiva Prevenar 20 .

e. 2-strani CI-ovi temeljeni na Studentovoj t-distribuciji.

Imunosni odgovori u posebnim populacijama

Osobe s dolje opisanim stanjima izložene su povećanom riziku od pojave pneumokokne bolesti.

Nisu provedena ispitivanja cjepiva Prevenar 20 u osoba s SCD-om, sudionika s HIV infekcijom i HSCT-om.

Dostupno je iskustvo iz kliničkih ispitivanja s Prevenarom 13 (konjugiranim pneumokoknim cjepivom koje se sastoji od 13 konjugiranih polisaharida koji se nalaze i u cjepivu Prevenar 20) u djece i odraslih osoba izloženih povećanom riziku od razvoja pneumokokne infekcije, uključujući imunokompromitiranu djecu i odrasle osobe s HIV infekcijom ili HSCT-om te djecu s SCD-om.

Unatoč postizanju unaprijed određenih granica neinferiornosti, u svim analiziranim dobnim skupinama bio je opažen slabiji imunosni odgovor kod primjene cjepiva Prevenar 20 u odnosu na Prevenar 13 u sudionika koji su bili zdravi ili sa stabilnim kroničnim medicinskim stanjima koja nisu imunokompromitirajuća. Nije poznat klinički značaj ovog opažanja.

Bolest srpastih stanica

Otvoreno ispitivanje s jednom skupinom bolesnika s 2 doze cjepiva Prevenar 13, koje su se davale s razmakom od 6 mjeseci, provedeno je u 158 djece i adolescenata u dobi od 6 do < 18 godina s SCD-om koji su prethodno bili cijepljeni s jednom ili više doza 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Nakon prvog cijepljenja cjepivo Prevenar 13 potaknulo je razine protutijela mjerene vrijednostima GMC IgG-a i vrijednostima GMT OPA-e koje su bili statistički značajno veće u usporedbi s razinama prije cijepljenja. Nakon druge doze imunosni odgovori bili su usporedivi s onima nakon prve doze. Godinu dana nakon druge doze razine protutijela mjerene vrijednostima GMC IgG-a i vrijednostima GMT OPA-e bile su više nego razine zabilježene prije prve doze cjepiva Prevenar 13, osim za vrijednosti GMC IgG-a za serotipove 3 i 5 koje su bile brojčano slične.

Infekcija HIV-om

Djeca i odrasle osobe koje prethodno nisu bile cijepljene cjepivom protiv pneumokoka

U ispitivanju 6115A1-3002 (B1851021) 151 sudionik u dobi od 6 do < 18 godina i 152 sudionika u dobi od ≥ 18 godina inficirani HIV-om ($CD4 \geq 200$ stanica/ μ l, virusno opterećenje < 50 000 kopija/ml i bez aktivne bolesti povezane sa sindromom stečene imunodeficijencije) koji prethodno nisu bili cijepljeni cjepivom protiv pneumokoka uključena su u ispitivanje kako bi primili 3 doze Prevenara 13. Sukladno općim preporukama, naknadno je primijenjena jednokratna doza cjepiva PPSV23. Cjepiva su se primjenjivala u razmacima od 1 mjeseca. Imunosni odgovori bili su ocijenjeni u 128 do 133 ocjenjivih sudionika u dobi od 6 do < 18 godina i u 131 do 137 ocjenjivih sudionika otprilike u dobi ≥ 18 godina, 1 mjesec nakon svake doze cjepiva. Nakon prve doze Prevenar 13 je potaknuo stvaranje protutijela, što je određeno na temelju vrijednosti GMC IgG-a i vrijednosti GMT OPA, a koje su bile statistički značajno veće u usporedbi s razinama zabilježenim prije cijepljenja. Nakon druge i treće doze Prevenara 13, imunosni odgovori bili su slični ili veći od onih zabilježenih nakon prve doze.

Odrasle osobe koje su se prethodno cijepile cjepivom PPSV23

U Ispitivanju 6115A1-3017 (B1851028) imunosni odgovori su bili ocijenjeni u 329 sudionika inficiranih HIV-om koji su bili u dobi od ≥ 18 godina ($CD4 +$ broj T-stanica ≥ 200 stanica/ μ l i virusno opterećenje < 50 000 kopija/ml) te koje su prethodno primile cjepivo PPSV23 primijenjeno najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Sudionici su primili 3 doze Prevenara 13: prilikom uključivanja u ispitivanje, 6 mjeseci i 12 mjeseci nakon prve doze Prevenara 13. Nakon prvog cijepljenja Prevenar 13 je potaknuo stvaranje protutijela, što je određeno na temelju vrijednosti GMC IgG-a i vrijednosti GMT OPA, a koje su bile statistički značajno veće u usporedbi s razinama zabilježenim prije cijepljenja. Nakon druge i treće doze Prevenara 13, imunosni odgovori bili su

usporedivi ili veći od onih zabilježenih nakon prve doze. Sudionici koji su prethodno primili 2 ili više doza cjepiva PPSV23 pokazali su sličan imunosni odgovor u usporedbi sa sudionicima koji su prethodno primili jednu dozu.

Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (HSCT)

U ispitivanju 6115A1-3003 (B1851022) 61 sudionik u dobi od 2 do < 18 godina i 190 sudionika u dobi od ≥ 18 godina i stariji, koji su bili podvrgnuti alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica, bili su uključeni u ispitivanje kako bi primili 3 doze Prevenara 13 s razmakom od najmanje 1 mjesec između doza. Prva doza je bila primijenjena 3 do 6 mjeseci nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica. Četvrta doza (*booster*) Prevenara 13 bila je primijenjena 6 mjeseci nakon treće doze. Sukladno općim preporukama, jednokratna doza cjepiva PPSV23 bila je primijenjena 1 mjesec nakon četvrte doze Prevenara 13. Imunosni odgovori izmjereni na temelju vrijednosti GMC IgG-a bili su ocijenjeni u 41 do 52 ocjenjiva sudionika u dobi od 2 do < 18 godina i 127 do 159 ocjenjivih sudionika u dobi od ≥ 18 godina otprilike 1 mjesec nakon cijepljenja. Prevenar 13 je izazvao povećanje razine protutijela nakon svake doze. Imunosni odgovori nakon četvrte doze Prevenara 13 značajno su se pojačali za sve serotipove u usporedbi s onima nakon treće doze uz iznimku serotipa 3 u dobnoj skupini od 2 do < 18 godina. Ukupno gledano, sudionici u dobi od 2 do < 18 godina su imali uglavnom veće imunodne odgovore specifične za serotip u usporedbi s ispitanicima u dobi ≥ 18 godina.

Ovo ispitivanje je dokazalo da su 4 doze Prevenara 13 izazvale koncentracije IgG-a u serumu slične onima izazvanim jednom dozom u zdravih sudionika iste dobne skupine.

Invazivna pneumokokna bolest

Učinkovitost cjepiva Prevenar 13 protiv invazivne pneumokokne bolesti (engl. *Invasive pneumococcal disease*, IPD) uzrokovane serotipovima zastupljenim u cjepivu procijenjena je u ispitivanju SpIDnet, projektu povećanog nadzora IPD-a u Europi, provedenom u više država. Na temelju podataka prikupljenih tijekom 6-godišnjeg razdoblja (2012.–2018.) s 10 mjesta u 7 europskih država prilikom primjene cjepiva Prevenar 13, učinkovitost protiv IPD-a uzrokovanog serotipovima u cjepivu među djecom u dobi < 5 godina iznosila je 84,2 % (95 %-tni CI, 79,0 – 88,1) i 88,7 % (95 %-tni CI, 81,7 – 92,7) u djece koja primaju ≥ 1 doze cjepiva Prevenar 13 odnosno cjelokupnu shemu cijepljenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
sukcinatna kiselina
polisorbat 80
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Napunjene štrcaljke čuvati u hladnjaku u horizontalnom položaju kako bi se minimiziralo vrijeme ponovnog stvaranja suspenzije (resuspenzije).

Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga.

S mikrobiološkog stajališta, cjepivo treba primijeniti odmah nakon vađenja iz hladnjaka.

Podaci o stabilnosti pokazuju da je cjepivo stabilno 96 sati na temperaturi od 8 °C do 25 °C ili 72 sata na temperaturi od 0 °C do 2 °C. Nakon isteka ovih vremenskih razdoblja cjepivo Prevenar 20 treba iskoristiti ili baciti. Navedene informacije služe kao smjernice zdravstvenim radnicima u slučaju privremenih odstupanja temperature.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Suspenzija za injekciju od 0,5 ml u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s kapicom na vrhu (sintetička guma izrađena od mješavine izoprena/bromobutila) i čepom klipa (klorobutilna guma).

Veličine pakiranja od 1, 10 i 50 napunjenih štrcaljki sa ili bez igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

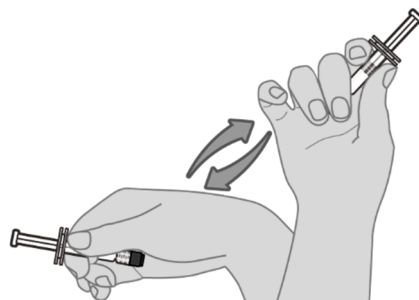
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom čuvanja može se opaziti bijeli talog i bistri supernatantni sloj u napunjenoj štrcaljki koja sadrži suspenziju. Napunjene štrcaljke se trebaju čuvati u horizontalnom položaju kako bi se minimiziralo vrijeme ponovnog stvaranja suspenzije (resuspenzija).

Priprema za primjenu

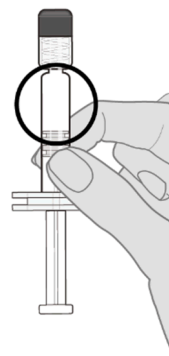
1. korak: Ponovno stvaranje suspenzije cjepiva

Držite napunjenu štrcaljku horizontalno između palca i kažiprsta te je snažno protresite dok sadržaj štrcaljke ne postane homogena bijela suspenzija. Ne koristite cjepivo ako se suspenzija ne može ponovno stvoriti.



2. korak: Vizualni pregled

Prije primjene, cjepivo treba vizualno pregledati na prisutnost velikih čestica i promjenu boje. Ne koristite cjepivo ako uočite velike čestice ili promjenu boje. Ako cjepivo nije homogena bijela suspenzija, ponovite 1. i 2. korak.



3. korak: Uklonite kapicu štrcaljke

Uklonite kapicu štrcaljke s Luer-lock nastavka na način da polako okrećete kapicu u smjeru suprotnom od kazaljke na satu dok držite Luer-lock nastavak.



Napomena: Potrebno je paziti kako bi se osiguralo da produljeni potisnik klipa ne bude pritisnut dok uklanjate kapicu štrcaljke.

4. korak: Pričvrstite sterilnu iglu

Pričvrstite iglu koja je prikladna za intramuskularnu primjenu na napunjenu štrcaljku na način da držite Luer-lock nastavak i okrećete iglu u smjeru kazaljke na satu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
SAD

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

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
1. Da bi se dodatno istražila dugoročna učinkovitost cjepiva Prevenar 20 za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja upale pluća prouzročene bakterijom <i>Streptococcus pneumoniae</i> nositelj odobrenja za stavljanje cjepiva u promet mora provesti i dostaviti rezultate ispitivanja provedenog u više država. Ispitivanje B7471015 je ispitivanje faze 4 koja koristi test-negativni dizajn za procjenu učinkovitosti cjepiva Prevenar 20 u odraslih ≥ 65 godina protiv radiološki potvrđene izvanbolnički stečene upale pluća uzrokovane vrstom koja je prisutna u cjepivu	CSR do 31/12/2027.
2. Da bi se dodatno istražila dugoročna učinkovitost cjepiva Prevenar 20 za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja upale pluća prouzročene bakterijom <i>Streptococcus pneumoniae</i> nositelj odobrenja za stavljanje cjepiva u promet mora provesti i dostaviti rezultate analize specifične za Europu dobivene u ispitivanju B7471015. Ispitivanje B7471015 je ispitivanje faze 4 koja koristi test-negativni dizajn za procjenu učinkovitosti cjepiva Prevenar 20 u odraslih osoba u dobi ≥ 65 godina protiv radiološki potvrđene izvanbolnički stečene upale pluća uzrokovane vrstom koja je prisutna u cjepivu.	CSR do 31/12/2030
3. Da bi se dodatno istražila dugoročna učinkovitost cjepiva Prevenar 20 za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja upale pluća prouzročene bakterijom <i>Streptococcus pneumoniae</i> nositelj odobrenja za stavljanje cjepiva u promet mora provesti i dostaviti rezultate faze 4 opservacijskog <i>real-world</i> ispitivanja, za procjenu učinkovitosti cjepiva Prevenar 20 protiv invazivne pneumokokne bolesti uzrokovane vrstom koja je prisutna u cjepivu u Europi, u skladu s dogovorenim protokolom	CSR do 31/12/2030

CSR: izvješće o kliničkom ispitivanju

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****Pakiranje od 1, 10 i 50 napunjenih štrcaljki, sa ili bez igle – UKLJUČUJE PLAVI OKVIR****1. NAZIV LIJEKA**

Prevenar 20 suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (20-valentno), adsorbirano

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 2,2 µg polisaharida za serotipove 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F i 4.4 µg za serotip 6B konjugiranih na proteinski nosač CRM₁₉₇, adsorbiranih na aluminijev fosfat.
Jedna doza (0,5 ml) sadrži 0,125 mg aluminija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, sukcinatna kiselina, polisorbat 80 i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju
1 jednodozna (0,5 ml) napunjena štrcaljka sa zasebno priloženom iglom
1 jednodozna (0,5 ml) napunjena štrcaljka bez igle
10 jednodoznih (0,5 ml) napunjenih štrcaljki sa zasebno priloženim iglama
10 jednodoznih (0,5 ml) napunjenih štrcaljki bez igala
50 jednodoznih (0,5 ml) napunjenih štrcaljki sa zasebno priloženim iglama
50 jednodoznih (0,5 ml) napunjenih štrcaljki bez igala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intramuskularnu primjenu.
Snažno protresite prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Preporučuje se čuvanje u horizontalnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1612/002 – pakiranje od 1 napunjene štrcaljke sa zasebno priloženom iglom
EU/1/21/1612/001 – pakiranje od 1 napunjene štrcaljke bez igle
EU/1/21/1612/004 – pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki sa zasebno priloženim iglama
EU/1/21/1612/003 – pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki bez igala
EU/1/21/1612/006 – pakiranje od 50 napunjenih štrcaljki sa zasebno priloženim iglama
EU/1/21/1612/005 – pakiranje od 50 napunjenih štrcaljki bez igala

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjene štrcaljke

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prevenar 20 suspenzija za injekciju
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Snažno protresite prije primjene.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Prevenar 20 suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (20-valentno), adsorbirano

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prevenar 20 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Prevenar 20
3. Kako se primjenjuje Prevenar 20
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prevenar 20
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prevenar 20 i za što se koristi

Prevenar 20 je cjepivo protiv pneumokoka koje se daje:

- **djeci u dobi od 6 tjedana do manje od 18 godina** kako bi pomoglo spriječiti nastanak bolesti kao što su: meningitis (upala oko mozga), sepsa ili bakterijemija (bakterije u krvotoku), upala pluća (infekcija pluća) ili infekcije uha (akutna upala srednjeg uha) koje uzrokuje 20 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae*.
- **osobama u dobi od 18 i više godina** radi sprječavanje bolesti kao što su: upala pluća (infekcija pluća), sepsa ili bakterijemija (bakterije u krvotoku) i meningitis (upala oko mozga), koje uzrokuje 20 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 20 pruža zaštitu od 20 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae*.

Cjepivo djeluje na način da pomaže tijelu stvarati vlastita protutijela koja Vas ili Vaše dijete štite od tih bolesti.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Prevenar 20

Nemojte primiti Prevenar 20

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.) ili na neko drugo cjepivo koje sadrži toksoid difterije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Prevenar 20 ako Vi ili Vaše dijete:

- trenutno imate ili ste imali medicinske probleme nakon bilo koje doze cjepiva Prevenar 20, kao što su alergijska reakcija ili problemi s disanjem,
- imate tešku bolest ili visoku temperaturu. Međutim, blaga vrućica ili infekcija gornjih dišnih puteva (npr. prehlada) nisu razlog za odgađanje cijepljenja,
- imate bilo kakve probleme s krvarenjem ili lako dobivate modrice,
- Vam je imunosni sustav oslabljen (primjerice zbog infekcije HIV-om); možda Vi ili Vaše dijete nećete u potpunosti imati korist od cjepiva Prevenar 20.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako je Vaše dijete rođeno vrlo prijevremeno (u 28. tjednu trudnoće ili prije), jer tijekom 2-3 dana poslije cijepljenja može doći do pojave duljih stanki između udaha od normalnih.

Kao i sva druga cjepiva, Prevenar 20 neće zaštititi sve osobe koje se njime cijepi.

Prevenar 20 pruža zaštitu samo od infekcija uha uzrokovanih tipovima bakterije *Streptococcus pneumoniae* za koje je cjepivo razvijeno. Ono neće pružiti zaštitu od drugih uzročnika infekcije koji mogu uzrokovati infekcije uha.

Drugi lijekovi/cjepiva i Prevenar 20

Vaše dijete može primiti cjepivo Prevenar 20 u isto vrijeme kao i druga cjepiva koja se uobičajeno primjenjuju u dječjoj dobi.

U odraslih osoba se cjepivo Prevenar 20 može primijeniti u isto vrijeme kao i cjepivo protiv gripe (inaktivirano cjepivo protiv gripe) na različitim mjestima za ubrizgavanje. Ovisno o procjeni individualnog rizika od strane Vašeg liječnika, može biti preporučen vremenski razmak između oba cijepljenja od npr. 4 tjedna.

U odraslih osoba se cjepivo Prevenar 20 može primijeniti u isto vrijeme kao i mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, ili ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cjepivo Prevenar 20 ne utječe ili zanemarljivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4 „Moguće nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Prevenar 20 sadrži polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 0,1 mg polisorbata 80 po dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

Prevenar 20 sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Prevenar 20

Liječnik ili medicinska sestra će ubrizgati preporučenu dozu (0,5 ml) cjevica u Vašu nadlakticu odnosno nadlakticu ili bedreni mišić Vašeg djeteta.

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 15 mjeseci

Vaše dijete treba primiti početni ciklus od tri injekcije cjevica nakon čega slijedi docjepljivanje.

- Prva injekcija se može dati najranije u dobi od 6 do 8 tjedana.
- Svaka injekcija će se dati zasebno s razmakom od najmanje 4 tjedna između doza, osim zadnje injekcije (doza docjepljivanja) koja će biti primijenjena u dobi između 11 i 15 mjeseci.

Bit ćete obaviješteni kada se Vaše dijete treba vratiti kako bi primilo sljedeće injekcije.

Prema službenim preporukama u Vašoj državi, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom kako biste dobili više informacija.

Prijevremeno rođena dojenčad (rođena prije 37. tjedna trudnoće)

Vaše dijete primit će početni ciklus od tri injekcije nakon kojih slijedi docjepljivanje. Prva injekcija se može dati najranije u dobi od 6. tjedna života uz najmanje 4 tjedna razmaka između doza. U dobi između 11 i 15 mjeseci Vaše dijete primit će četvrtu injekciju (doza docjepljivanja).

Necijepljena dojenčad u dobi od 7 mjeseci do manje od 12 mjeseci

Dojenčad u dobi od **7 mjeseci do manje od 12 mjeseci** treba primiti tri injekcije. Prve dvije se daju s razmakom od najmanje 4 tjedna. Treća injekcija će biti primijenjena u drugoj godini života.

Necijepljena djeca u dobi od 12 mjeseci do manje od 24 mjeseca

Djeca u dobi od **12 mjeseci do manje od 24 mjeseca** trebaju primiti dvije injekcije koje se daju s razmakom od najmanje 8 tjedana.

Necijepljena djeca u dobi od 2 godine do manje od 5 godina

Djeca u dobi od **2 godine do manje od 5 godina** trebaju primiti jednu injekciju.

Djeca u dobi od 15 mjeseci do manje od 5 godina prethodno potpuno cijepljena cjevicom Prevenar 13

Djeca u dobi od **15 mjeseci do manje od 5 godina** koja su prethodno potpuno cijepljena cjevicom Prevenar 13 primit će jednu injekciju.

Djeca i adolescenti u dobi od 5 godina do manje od 18 godina, neovisno o prethodnom cijepljenju cjevicom Prevenar 13

Djeca i adolescenti u dobi od **5 godina do manje od 18 godina** primit će jednu injekciju.

Ako je Vaše dijete prethodno primilo cjepivo Prevenar 13, treba proći najmanje 8 tjedana prije nego primi cjepivo Prevenar 20.

Odrasli

Odrasle osobe trebaju primiti jednu injekciju.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste prethodno primili cjepivo protiv pneumokoka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Prevenar 20, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Posebne populacije

Osobe za koje se smatra da su izložene većem riziku od dobivanja pneumokokne infekcije (kao što su one s bolešću srpastih stanica ili HIV infekcijom), uključujući one koje su prethodno cijepljene s 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom, mogu primiti najmanje jednu dozu cjepiva Prevenar 20.

Osobe koje su bile podvrgnute transplantaciji krvotvornih matičnih stanica mogu primiti tri injekcije, pri čemu se prva daje 3 do 6 mjeseci nakon transplantacije, s razmakom od najmanje 4 tjedna između doza. Primjena četvrte injekcije (doza docjepljivanja) preporučuje se 6 mjeseci nakon primjene treće injekcije.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave cjepiva Prevenar 20

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite znakove sljedećih ozbiljnih nuspojava (pogledajte također dio 2.): oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (edem), nedostatak zraka (dispneja), piskanje (bronhospazam) – ovo mogu biti znakovi teške alergijske reakcije kao što je anafilaksija, uključujući šok.

Ostale nuspojave

Sljedeće nuspojave uključuju one prijavljene za cjepivo Prevenar 20 u dojenčadi i djece (u dobi od 6 tjedana do manje od 5 godina):

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva

- smanjen apetit
- razdražljivost
- osjećaj pospanosti
- vrućica
- na mjestu ubrizgavanja za svu djecu: crvenilo, otvrdnuće ili oticanje, bol ili osjetljivost
- na mjestu ubrizgavanja nakon docjepljivanja i u djece u dobi od 2 do manje od 5 godina: crvenilo, otvrdnuće ili oticanje, veličine od 2,0 do 7,0 cm.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 doza cjepiva

- proljev
- povraćanje
- osip
- vrućica (visoka temperatura od 38,9 °C ili veća)

- na mjestu ubrizgavanja nakon početnog ciklusa injekcija: crvenilo; otvrdnuće ili oticanje veličine od 2,0 do 7,0 cm, bol ili osjetljivost koja otežava kretanje.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 doza cjepiva

- napadaji, uključujući one uzrokovane visokom temperaturom
- koprivnjača (urtikarija ili osip nalik urtikariji)
- na mjestu ubrizgavanja: crvenilo, otvrdnuće ili oticanje veće od 7,0 cm.

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 doza cjepiva

- alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti) na mjestu ubrizgavanja.

Sljedeće nuspojave su primijećene kod primjene cjepiva Prevenar 13 i mogu također biti primijećene kod primjene cjepiva Prevenar 20:

- kolaps ili stanje nalik šoku (hipotonička hiporesponzivna epizoda)
- alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti) uključujući oticanje lica i/ili usana
- plač
- nemiran san.

Sljedeće nuspojave uključuju one prijavljene za cjepivo Prevenar 20 u djece i adolescenata (u dobi od 5 godina do manje od 18 godina):

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva

- glavobolja
- bol u mišićima
- na mjestu ubrizgavanja: bol, osjetljivost, crvenilo, otvrdnuće ili oticanje
- umor.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 doza cjepiva

- bol u zglobovima
- na mjestu ubrizgavanja: bol ili osjetljivost koja otežava kretanje.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 doza cjepiva

- koprivnjača (urtikarija ili osip nalik urtikariji)
- vrućica.

Sljedeće nuspojave su primijećene kod primjene cjepiva Prevenar 13 i mogu također biti primijećene kod primjene cjepiva Prevenar 20 :

- proljev
- povraćanje
- smanjen apetit
- razdražljivost
- osjećaj pospanosti
- nemiran san
- osip.

Djeca i adolescenti s HIV infekcijom, bolešću srpastih stanica ili koji su bili podvrgnuti transplantaciji krvotvornih matičnih stanica imali su slične nuspojave. Međutim, učestalosti povraćanja, proljeva, vrućice, bolova u zglobovima, i na mjestu primjene injekcije pojava boli ili osjetljivosti koja otežava kretanje, bile su vrlo česte.

Sljedeće nuspojave su primijećene kod primjene cjepiva Prevenar 13 u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u djece i mogu također biti primijećene kod primjene cjepiva Prevenar 20:

- teška alergijska reakcija uključujući šok (kardiovaskularni kolaps); oticanje usana, lica ili grla (angioedem)
- povećani limfni čvorovi ili žlijezde (limfadenopatija) blizu mjesta cijepljenja, kao, na primjer, ispod ruke ili u preponama
- na mjestu ubrizgavanja: koprivnjača (urtikarija), crvenilo i nadraženost (dermatitis) i svrbež (pruritus)
- osip koji uzrokuje nastanak crvenih mrlja koje svrbe (multiformni eritem).

Sljedeće nuspojave uključuju one prijavljene za cjepivo Prevenar 20 u odraslih osoba:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva

- glavobolja.
- bol u zglobovima i bol u mišićima.
- bol/osjetljivost na mjestu ubrizgavanja i umor.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 doza cjepiva

- oticanje na mjestu ubrizgavanja, crvenilo na mjestu ubrizgavanja i vrućica.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 doza cjepiva

- proljev, mučnina i povraćanje.
- osip i oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla, što može dovesti do otežanog gutanja ili disanja (angioedem).
- svrbež na mjestu ubrizgavanja, otečene žlijezde na vratu, pazuhu ili preponama (limfadenopatija), koprivnjača na mjestu ubrizgavanja (urtikarija) i zimica.

Sljedeće nuspojave su opažene kod primjene Prevenara 13 i mogu se opaziti kod primjene cjepiva Prevenar 20:

- osip koji uzrokuje nastanak crvenih mrlja koje svrbe (multiformni eritem)
- iritacija na mjestu ubrizgavanja
- smanjen apetit
- ograničeni pokreti ruke

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prevenar 20

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Cjepivo Prevenar 20 treba upotrijebiti što prije nakon vađenja iz hladnjaka.

Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga.

Podaci o stabilnosti pokazuju da je cjepivo stabilno 96 sati kada se čuva na temperaturi od 8 °C do 25 °C ili 72 sata na temperaturi od 0 °C do 2 °C. Nakon isteka ovih vremenskih razdoblja cjepivo

Prevenar 20 treba upotrijebiti ili baciti. Navedene informacije služe kao smjernice zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenih odstupanja temperature.

Napunjene štrcaljke se u hladnjaku trebaju čuvati u horizontalnom položaju kako bi se minimiziralo vrijeme ponovnog stvaranja suspenzije (resuspenzija).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prevenar 20 sadrži

Djelatne tvari su polisaharidi konjugirani na CRM₁₉₇ koji se sastoje od:

- 2,2 mikrograma polisaharida za serotipove 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F
- 4,4 mikrograma polisaharida za serotip 6B

Jedna doza (0,5 ml) sadrži približno 51 mikrogram proteinskog nosača CRM₁₉₇, adsorbiranog na aluminijev fosfat (0,125 mg aluminija).

Drugi sastojci su natrijev klorid, sukcinatna kiselina, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako Prevenar 20 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela suspenzija za injekciju koja se isporučuje u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (0,5 ml). Dostupno je u veličinama pakiranja od 1, 10 i 50, sa ili bez igala. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet:

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

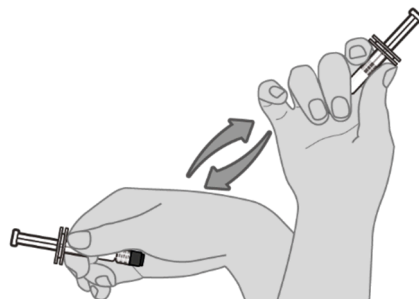
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom čuvanja može se opaziti bijeli talog i bistri supernatantni sloj. To nije znak kvarenja. Napunjene štrcaljke se trebaju čuvati u horizontalnom položaju kako bi se minimiziralo vrijeme ponovnog stvaranja suspenzije (resuspenzija).

Priprema za primjenu

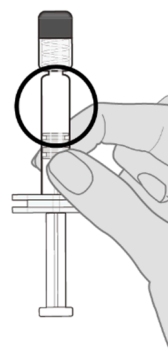
1. korak: Ponovno stvaranje suspenzije cjepiva

Držite napunjenu štrcaljku horizontalno između palca i kažiprsta te je snažno protresite dok sadržaj štrcaljke ne postane homogena bijela suspenzija. Ne koristite cjepivo ako se suspenzija ne može ponovno stvoriti.



2. korak: Vizualni pregled

Prije primjene, cjepivo treba vizualno pregledati na prisutnost velikih čestica i promjenu boje. Ne koristite cjepivo ako uočite velike čestice ili promjenu boje. Ako cjepivo nije homogena bijela suspenzija, ponovite 1. i 2. korak.



3. korak: Uklonite kapicu štrcaljke

Uklonite kapicu štrcaljke s Luer-lock nastavka na način da polako okrećete kapicu u smjeru suprotnom od kazaljke na satu dok držite Luer-lock nastavak.



Napomena: Potrebno je paziti kako bi se osiguralo da produženi potisnik klipa ne bude pritisnut dok uklanjate kapicu štrcaljke.

4. korak: Pričvrstite sterilnu iglu

Pričvrstite iglu koja je prikladna za intramuskularnu primjenu na napunjenu štrcaljku na način da držite Luer-lock nastavak i okrećete iglu u smjeru kazaljke na satu.

Primijenite cijelu dozu.

Prevenar 20 je namijenjen samo za intramuskularnu primjenu.

Prevenar 20 se ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima u istoj štrcaljki.

Prevenar 20 se može dati u isto vrijeme kao i druga cjepiva koja se primjenjuju u dječjoj dobi. U ovom slučaju potrebno je koristiti različita mjesta ubrizgavanja.

Prevenar 20 se može dati odraslim osobama u isto vrijeme kao i cjepivo protiv sezonske gripe (četverovalentno cjepivo protiv gripe; površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano). U osoba s podležućim stanjima, povezanim s visokim rizikom od razvoja pneumokokne bolesti koja može ugroziti život, može se uzeti u obzir primjena četverovalentnog cjepiva protiv gripe i cjepiva Prevenar 20 s vremenskim razmakom (npr. od približno 4 tjedna). Potrebno je koristiti različita mjesta primjene cjepiva.

Prevenar 20 se može dati odraslim osobama u isto vrijeme kao i mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.