

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

CAPVAXIVE otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (21-valentno)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

Pneumokokni polisaharid serotipa 3 ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 6A ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 7F ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 8 ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 9N ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 10A ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 11A ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 12F ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 15A ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid iz deOAc15B (de-O-acetiliranog serotipa 15B) ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 16F ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 17F ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 19A ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 20A ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 22F ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 23A ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 23B ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 24F ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 31 ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 33F ¹	4 µg
Pneumokokni polisaharid serotipa 35B ¹	4 µg

¹Konjugiran na proteinski nosač CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ je netoksičan mutirani oblik toksina difterije (dobiven iz soja C7 bakterije *Corynebacterium diphtheriae*), koji se rekombinantno eksprimira u bakteriji *Pseudomonas fluorescens*.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži približno 65 µg proteinskog nosača CRM₁₉₇.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 0,5 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Cjepivo je bezbojna, bistra do opalescentna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CAPVAXIVE je indiciran za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 18 i više godina radi prevencije invazivne bolesti i pneumonije uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

CAPVAXIVE je indiciran za aktivnu imunizaciju radi prevencije invazivne bolesti i pneumonije uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae* u djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje protiv pneumokoka u pedijatrijskoj dobi.

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

CAPVAXIVE treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 18 i više godina
1 doza (0,5 ml).

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do manje od 18 godina koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje protiv pneumokoka u pedijatrijskoj dobi
1 doza (0,5 ml).

Na temelju kliničkog iskustva s drugim pneumokoknim konjugiranim cjepivima, ako se primjena 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva (PPSV23) smatra prikladnom, CAPVAXIVE treba primijeniti prvi.

Nije utvrđena potreba za docjepljivanjem dodatnom dozom cjepiva CAPVAXIVE.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva CAPVAXIVE u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

CAPVAXIVE se primjenjuje isključivo intramuskularnom injekcijom. Preporučeno mjesto primjene cjepiva je deltoidni mišić nadlaktice, pazeći da se ne injicira 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, uključujući toksoid difterije, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Anafilaksija

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

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od teške akutne febrilne bolesti ili akutne infekcije. Prisutnost manje infekcije i/ili blago povišene temperature ne bi trebala biti razlog za odgodu cijepljenja.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, ovo cjepivo treba primijeniti uz oprez u osoba koje primaju antikoagulanse ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (kao što je hemofilija), jer u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica nakon intramuskularne primjene.

Anksiozne reakcije

Kod cijepljenja mogu nastupiti anksiozne reakcije, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopu), hiperventilaciju ili stresne reakcije, kao odgovor na ubod injekcijskom iglom. Stresne su reakcije prolazne i povlače se same od sebe. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda u slučaju nesvjestice.

Imunokompromitirane osobe

Nisu dostupni podaci o sigurnosti i imunogenosti cjepiva CAPVAXIVE u imunokompromitiranih osoba. Odluku o cijepljenju treba donijeti za svaku osobu zasebno.

Na temelju iskustva s primjenom cjepiva protiv pneumokoka, imunokompromitirane osobe, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju, mogu imati slabiji imunosni odgovor na CAPVAXIVE.

Zaštita

Kao i kod svih cjepiva, cijepljenje cjepivom CAPVAXIVE možda neće zaštititi sve cijepljene osobe. Cjepivo će pružiti zaštitu samo protiv serotipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* sadržanih u cjepivu te protiv križno reaktivnog serotipa 15B (vidjeti dijelove 2 i 5.1).

Natrij

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

Polisorbat 20

Ovo cjepivo sadrži 0,5 mg polisorbata 20 po dozi. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Različita injekcijska cjepiva uvijek treba primijeniti na različitim mjestima primjene.

Osobe u dobi od 18 i više godina

CAPVAXIVE se može primijeniti istodobno s četverovalentnim cjepivom protiv gripe (fragmentirani virion, inaktivirano). Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva CAPVAXIVE s drugim cjepivima osim onih protiv gripe.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do manje od 18 godina

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva CAPVAXIVE s drugim cjepivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cjepiva CAPVAXIVE u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se CAPVAXIVE u majčino mlijeko.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku cjepiva CAPVAXIVE na plodnost ljudi. Ispitivanja na ženkama štakora ne ukazuju na štetne učinke (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CAPVAXIVE ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 „Nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Osobe u dobi od 18 i više godina

Najčešće prijavljene nuspojave nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE u osoba u dobi od 18 i više godina temeljile su se na poticanim prijavama. Sveukupno su najčešće prijavljene nuspojave bile bol na mjestu injiciranja (52,9%), umor (25,3%), glavobolja (17,7%) i mialgija (10,4%).

Većina lokalnih i sistemskih nuspojava u osoba koje su primile CAPVAXIVE bila je blage ili umjerene težine (na temelju intenziteta ili proširenosti) i kratkotrajna (≤ 3 dana); teške reakcije (koje su se definirale kao događaji koji onemogućuju obavljanje uobičajenih svakodnevnih aktivnosti ili zahvaćaju područje > 10 cm) zabilježene su u $\leq 1,0\%$ odraslih osoba (vidjeti Tablicu 1).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do manje od 18 godina)

Sveukupno nije bilo klinički značajnih razlika između sigurnosnog profila opaženog u djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina i onog opaženog u osoba u dobi od 18 i više godina.

Najčešće prijavljene nuspojave nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE u djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina temeljile su se na poticanim prijavama. Najčešće prijavljene (> 10%) nuspojave bile su bol na mjestu injiciranja (67,7%), eritem na mjestu injiciranja (24,3%), umor (20,1%), oticanje na mjestu injiciranja (18,8%), glavobolja (17,1%), malaksalost (13,3%) i razdražljivost (11,6%). Većina lokalnih i sistemskih nuspojava u osoba koje su primile CAPVAXIVE bila je blage ili umjerene težine (na temelju intenziteta ili proširenosti) i kratkotrajna (≤ 3 dana). Jedan ozbiljan štetni događaj koji je uključivao sinkopu (0,2%) smatrao se povezanim s cjepivom CAPVAXIVE.

Tablični prikaz nuspojava

Osim ako nije drugačije navedeno, kategorije učestalosti temelje se na sigurnosti cjepiva CAPVAXIVE ocijenjenoj u 6 kliničkih ispitivanja provedenih u Sjevernoj i Južnoj Americi, Europi, azijsko-pacifičkoj regiji i Africi, u kojima je sudjelovalo 4914 osoba u dobi od 18 i više godina, sa ili bez podležćih stabilnih bolesti. Podaci o učestalosti u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina temelje se na jednom kliničkom ispitivanju provedenom u 874 djece i adolescenata s povećanim rizikom od pneumokokne bolesti koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje protiv pneumokoka u pedijatrijskoj dobi.

U ovom su dijelu navedene nuspojave prijavljene u svim dobnim skupinama, a prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i u padajućem nizu prema učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost se definira kako slijedi:

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost	
		Odrasli	Djeca i adolescenti u dobi od 2 do manje od 18 godina
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfadenopatija	manje često	-
Poremećaji imunosnog sustava	reakcija preosjetljivosti uključujući bronhospazam	rijetko	-
Psihijatrijski poremećaji	razdražljivost	-	vrlo često [†]
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često [†]	vrlo često [†]
	omaglica	manje često	-
	somnolencija	-	često [†]
	sinkopa	-	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	manje često	-
	dijareja	manje često	-
	povraćanje	manje često	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija	-	često [†]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	često ^{*†}	često [†]
	artralgija	manje često	često [†]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja	vrlo često [†]	vrlo često [†]
	umor	vrlo često [†]	vrlo često [†]
	eritem na mjestu injiciranja	često ^{*†}	vrlo često [†]
	oticanje na mjestu injiciranja	često ^{*†}	vrlo često [†]
	pireksija	često [†]	često [†]
	pruritus na mjestu injiciranja	manje često	-
	zimica	manje često	-
	stvaranje modrica na mjestu injiciranja	manje često	-
	malaksalost	-	vrlo često [†]

* vrlo često u osoba u dobi od 18 do 49 godina

[†] Označava štetne događaje iz poticanih prijava. Štetni događaji iz poticanih prijava razlikovali su se za odrasle (≥ 18 godina) i pedijatrijske sudionike (od 2 do < 18 godina). U odraslih su poticane prijave uključivale glavobolju, mialgiju, bol na mjestu injiciranja, umor, eritem na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja i pireksiju od 1. do 5. dana nakon cijepljenja. U pedijatrijskih su sudionika poticane prijave uključivale sve štetne događaje navedene za odrasle, a usto i razdražljivost, somnolenciju, urtikariju, artralgiu i malaksalost od 1. do 5. dana nakon cijepljenja.

Druge posebne populacije

Sigurnost u osoba u dobi od 65 i više godina

Opažena je manja učestalost lokalnih reakcija na mjestu injiciranja u sudionika u dobi od 75 i više godina nego u onih u dobi od 65 do 74 godine. Nije bilo klinički važnih razlika u drugim štetnim događajima između sudionika u dobi od 65 do 74 godine i onih u dobi od 75 i više godina koji su primili CAPVAXIVE.

Sigurnost u odraslih koji žive s HIV infekcijom

Sigurnosni profil cjepiva CAPVAXIVE u odraslih osoba koji žive s HIV-infekcijom načelno je bio usporediv sa sigurnosnim profilom opaženim kod primjene 15-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV15), a zatim cjepiva PPSV23 (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost u odraslih s povećanim rizikom od pneumokokne bolesti

Provedeno je dodatno ispitivanje, Protokol 008, kako bi se CAPVAXIVE ocijenio u odraslih osoba u dobi od 18 do 64 godine koje se prethodno nisu cijepile protiv pneumokoka, a imale su jedno ili više unaprijed određenih kroničnih medicinskih stanja za koja se zna da povećavaju rizik od pneumokokne bolesti (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil cjepiva CAPVAXIVE općenito je bio usporediv sa sigurnosnim profilom opaženim kod primjene cjepiva PCV15, a zatim cjepiva PPSV23 te općenito sličan profilu opaženom u pivotalnim ispitivanjima.

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

Budući da CAPVAXIVE dolazi u napunjenoj štrcaljki, predoziranje nije izgledno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

CAPVAXIVE sadrži 21 pneumokokni kapsularni polisaharid bakterije *Streptococcus pneumoniae* (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B), za koji je poznato da pridonosi patogenosti pneumokoka u odraslih. Svaki serotip aktiviranog polisaharida zasebno je konjugiran na proteinski nosač (CRM₁₉₇) i potiče stvaranje protutijela koja pospješuju opsonizaciju, fagocitozu i uništavanje pneumokoka te tako štite od pneumokokne bolesti. CAPVAXIVE izaziva imunosni odgovor ovisan o T-stanicama. Pomagačke T-stanice specifične za proteinski nosač pospješuju specifičnost, funkcionalnost i sazrijevanje B-stanica specifičnih za pojedini serotip.

Imunosni odgovori nakon prirodnog izlaganja bakteriji *Streptococcus pneumoniae* ili cijepljenja cjepivom protiv pneumokoka mogu se utvrditi mjerenjem opsonofagocitne aktivnosti (engl. *opsonophagocytic activity*, OPA), kojom se mjere funkcionalna protutijela sposobna za opsonizaciju pneumokoknih kapsularnih polisaharida radi njihova prezentiranja fagocitima, koji ih „gutaju“ i zatim uništavaju. Vrijednosti OPA smatraju se važnom zamjenskom imunosnom mjerom zaštite protiv pneumokokne bolesti u odraslih. Nisu utvrđene specifične granične vrijednosti koje su u korelaciji sa zaštitom u odraslih. Postoji pozitivna korelacija između vrijednosti OPA i odgovora antikapsularnih imunoglobulina G (IgG).

Specifični imunosni odgovori (OPA i IgG) na 21 serotip sadržan u cjepivu CAPVAXIVE te križno reaktivan serotip 15B mjerili su se validiranim višestrukim opsonofagocitnim testom (engl. *multiplexed opsonophagocytic assay*, MOPA) i pneumokoknim elektrokemiluminiscencijskim testom (engl. *pneumococcal electrochemiluminescence*, Pn ECL). Odgovor na serotip 15C predstavlja imunosni odgovor na polisaharid iz deOAc15B, jer deOAc15B i 15C imaju sličnu molekulsku strukturu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja u osoba u dobi od 18 i više godina

Imunogenost cjepiva CAPVAXIVE ocjenjivala se u šest kliničkih ispitivanja faze 3 (Protokol 003, Protokol 004, Protokol 005, Protokol 006, Protokol 007 i Protokol 010) provedenih u Sjevernoj i Južnoj Americi, Europi, azijsko-pacifičkoj regiji i Africi, u kojima je sudjelovalo 8369 osoba u dobi od 18 i više godina, od kojih je njih 5450 primilo CAPVAXIVE. Sudionici u ispitivanjima faze 3 uključivali su odrasle osobe različitih dobnih skupina; približno 32% sudionika imalo je 18 – 49 godina, njih 32% imalo je 50 – 64 godine, njih 29% imalo je 65 – 74 godine, a njih 8% imalo je 75 i više godina. Među cijepljenim je osobama njih 14% prethodno primilo druga cjepiva protiv pneumokoka, 33% imalo je faktore rizika za razvoj pneumokokne bolesti (npr. alkoholizam, kroničnu srčanu bolest, kroničnu jetrenu bolest, kroničnu plućnu bolest, uključujući astmu, šećernu bolest, bubrežne poremećaje, pušenje), a približno 4% činile su odrasle osobe s HIV-infekcijom, koja je povezana s visokim rizikom od pneumokokne bolesti.

U svakom se ispitivanju imunogenost ocjenjivala na temelju vrijednosti OPA i IgG-a specifičnih za pojedini serotip mjesec dana nakon cijepljenja.

Klinička ispitivanja provedena u odraslih koji prethodno nisu primili cjepivo protiv pneumokoka

Učinkovitost cjepiva CAPVAXIVE protiv invazivne pneumokokne bolesti i pneumonije u odraslih ocjenjivala se na temelju usporedbe imunogenosti s onom kod primjene odobrenih cjepiva protiv pneumokoka (20-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva [PCV20] i PPSV23).

Protokol 003

U dvostruko slijepom ispitivanju 2362 osobe u dobi od 50 i više godina koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka randomizirane su za primanje cjepiva CAPVAXIVE ili PCV20. Imunosni odgovor procijenjen na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titre*, GMT) (CAPVAXIVE/PCV20) prikazan je u Tablici 2.

CAPVAXIVE je ispunio unaprijed definiran kriterij za statističku neinferiornost u odnosu na PCV20 za 10 serotipova sadržanih u obama cjepivima, što je utvrđeno na temelju omjera GMT-ova (CAPVAXIVE/PCV20), pri čemu se kriterij za neinferiornost smatrao ispunjenim ako je donja granica dvostranog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 95% iznosila $> 0,5$. CAPVAXIVE je ispunio unaprijed definiran kriterij za superiornost u odnosu na PCV20 za sve osim jednog (15C) od 11 dodatnih serotipova sadržanih u cjepivu CAPVAXIVE, što je utvrđeno na temelju omjera GMT-ova (CAPVAXIVE/PCV20), pri čemu se kriterij za statističku superiornost smatrao ispunjenim ako je donja granica dvostranog 95% CI iznosila $> 2,0$ (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Vrijednosti OPA GMT specifične za pojedini serotip u osoba u dobi od ≥ 50 godina koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka (Protokol 003)

Serotip pneumokoka	CAPVAXIVE (N=1179)		PCV 20 (N=1177)		Omjer GMT-ova* (CAPVAXIVE/PCV20) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10 zajedničkih serotipova [†]					
3	1154	274,0	1161	176,7	1,55 (1,40; 1,72)
6A	1148	2302,0	1153	2972,5	0,77 (0,68; 0,88)
7F	1152	3637,4	1158	3429,9	1,06 (0,95; 1,18)
8	1155	2501,3	1158	1811,1	1,38 (1,25; 1,53)
10A	1161	3893,4	1159	4678,0	0,83 (0,75; 0,93)
11A	1145	3232,6	1150	2092,8	1,54 (1,39; 1,72)
12F	1160	2641,2	1161	2499,6	1,06 (0,92; 1,21)
19A	1159	2136,1	1162	2817,8	0,76 (0,69; 0,84)
22F	1147	3874,5	1154	4770,1	0,81 (0,72; 0,92)
33F	1154	13 558,9	1157	11 742,1	1,15 (1,01; 1,32)
11 dodatnih serotipova u cjepivu CAPVAXIVE [‡]					
9N	1147	7470,7	1150	1640,4	4,55 (4,12; 5,04)
15A	1107	5237,2	1102	1589,0	3,30 (2,91; 3,74)
15C	1153	4216,2	1158	2072,3	2,03 (1,77; 2,34)
16F	1151	4868,2	1153	846,3	5,75 (5,16; 6,41)
17F	1148	7764,9	1156	460,4	16,86 (14,90; 19,09)
20A	1161	6099,2	1155	631,1	9,66 (8,66; 10,79)
23A	1132	3737,2	1104	461,5	8,10 (6,86; 9,55)
23B	1160	1082,5	1160	107,3	10,09 (8,48; 12,00)
24F	1153	2728,6	1130	70,5	38,71 (33,87; 44,25)
31	1153	3132,5	1154	144,4	21,69 (18,68; 25,18)
35B	1153	8527,8	1159	1383,0	6,17 (5,59; 6,80)
Križno reaktivan serotip					
15B	1140	4400,6	1141	4640,0	0,95 (0,84; 1,07)

* GMT-ovi, omjer GMT-ova i 95% CI procijenjeni su primjenom modela analize ograničenih longitudinalnih podataka (engl. *constrained Longitudinal Data Analysis*).

[†] Kriterij za neinferiornost smatrao se ispunjenim ako je donja granica dvostranog 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (CAPVAXIVE/PCV20) iznosila $> 0,5$.

[‡] Kriterij za superiornost smatrao se ispunjenim ako je donja granica dvostranog 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (CAPVAXIVE/PCV20) iznosila $> 2,0$.

N=broj randomiziranih i cijepljenih osoba; n=broj osoba obuhvaćenih analizom.

CAPVAXIVE je ispunio kriterij za superiornost u odnosu na PCV20 za 10 od 11 dodatnih serotipova (izuzev 15C) sadržanih u cjepivu CAPVAXIVE, što je utvrđeno na temelju udjela osoba koje su ostvarile ≥ 4 -struko povećanje vrijednosti OPA mjesec dana nakon cijepljenja u odnosu na razdoblje prije cijepljenja. Kriterij za superiornost definirao se kao razlika od > 10 postotnih bodova između cjepiva CAPVAXIVE i PCV20.

Ispitivanje usporedbe imunosnih odgovora (engl. immunobridging) u osoba u dobi od 18 do 49 godina koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka

U dvostruko slijepom ispitivanju osobe u dobi od 18 do 49 godina koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka bile su randomizirane u omjeru 2:1 za primanje cjepiva CAPVAXIVE (N=200) ili PCV20 (N=100). Skupina u dobi od 18 do 49 godina koja je primila CAPVAXIVE (N=200) uspoređena je sa skupinom u dobi od 50 do 64 godine (N=589) koja je također primila CAPVAXIVE radi ocjene vrijednosti OPA.

Ekstrapolacija podataka o imunogenosti (*immunobridging*) cjepiva CAPVAXIVE u osoba u dobi od 50 do 64 godine na one u dobi od 18 do 49 godina bila je uspješna za specifične imunosne odgovore na svaki od 21 serotipa sadržanog u cjepivu, jer je donja granica dvostranog 95% CI za omjer GMT-ova za svaki serotip iznosila > 0,5 (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Usporedba vrijednosti OPA GMT specifičnih za pojedini serotip u osoba u dobi od 18 – 49 godina i onih u dobi od 50 – 64 godine koje prethodno nisu bile cijepljene protiv pneumokoka, a koje su primile CAPVAXIVE (Protokol 003)

Serotip pneumokoka	18 – 49 godina (N=200)		50 – 64 godine (N=589)		Omjer GMT-ova*† (18 – 49 godina / 50 – 64 godine) (95% CI)*
	n	GMT	n	GMT	
3	194	308,6	572	282,7	1,09 (0,90; 1,33)
6A	196	5289,6	569	2572,9	2,06 (1,61; 2,62)
7F	198	6447,2	571	4278,8	1,51 (1,23; 1,84)
8	197	4516,0	571	3004,7	1,50 (1,26; 1,79)
9N	197	17 283,2	570	8791,4	1,97 (1,59; 2,43)
10A	197	6808,1	575	4382,6	1,55 (1,26; 1,92)
11A	196	5871,6	564	3785,8	1,55 (1,26; 1,91)
12F	196	6150,4	574	3561,2	1,73 (1,37; 2,17)
15A	184	11 319,2	550	5901,2	1,92 (1,55; 2,37)
15C	195	10 194,0	570	5708,0	1,79 (1,36; 2,35)
16F	193	8877,0	571	5720,0	1,55 (1,26; 1,91)
17F	194	16 070,6	568	10 068,0	1,60 (1,26; 2,02)
19A	198	2773,2	574	2374,6	1,17 (0,97; 1,40)
20A	197	13 150,0	575	7562,7	1,74 (1,39; 2,18)
22F	198	9299,6	568	4683,6	1,99 (1,58; 2,49)
23A	192	8848,7	561	4739,5	1,87 (1,43; 2,44)
23B	198	2140,1	575	1420,9	1,51 (1,11; 2,04)
24F	197	4137,6	570	3047,2	1,36 (1,10; 1,67)
31	195	8005,6	570	3820,7	2,10 (1,63; 2,69)
33F	197	34 805,5	570	17 607,4	1,98 (1,52; 2,57)
35B	198	13 933,4	573	9053,9	1,54 (1,26; 1,87)

* GMT-ovi, omjer GMT-ova i 95% CI procijenjeni su primjenom modela analize longitudinalnih podataka.

† Zaključak o ekstrapolaciji podataka o imunogenosti (*immunobridging*) temeljio se na donjoj granici 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (18 – 49 godina / 50 – 64 godine) od > 0,5.

N=broj randomiziranih i cijepljenih osoba; n=broj osoba obuhvaćenih analizom.

Protokol 010

U dvostruko slijepom ispitivanju 1484 osobe u dobi od 50 i više godina koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka bile su randomizirane za primanje cjepiva CAPVAXIVE ili PPSV23; 46% sudionika imalo je 50 – 64 godine, njih 54% imalo je 65 i više godina, a njih 10% imalo je 75 i više godina. Imunosni odgovor procijenjen na temelju omjera GMT-ova (CAPVAXIVE/PPSV23) prikazan je u Tablici 4.

CAPVAXIVE je ispunio unaprijed definiran kriterij za statističku neinferiornost u odnosu na PPSV23 za 12 serotipova sadržanih u obama cjepivima, što je utvrđeno na temelju omjera GMT-ova (CAPVAXIVE/ PPSV23), pri čemu se kriterij za neinferiornost smatrao ispunjenim ako je donja granica dvostranog 95% CI iznosila > 0,5. CAPVAXIVE je ispunio unaprijed definiran kriterij za superiornost u odnosu na PPSV23 za dodatnih 9 serotipova sadržanih u cjepivu CAPVAXIVE, što je utvrđeno na temelju omjera GMT-ova (CAPVAXIVE/PPSV23), pri čemu se kriterij za statističku superiornost smatrao ispunjenim ako je donja granica dvostranog 95% CI iznosila > 2,0 (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Vrijednosti OPA GMT specifične za pojedini serotip u osoba u dobi od 50 i više godina koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka (Protokol 010)

Serotip pneumokoka	CAPVAXIVE (N=739)		PPSV23 (N=741)		Omjer GMT-ova* (CAPVAXIVE/PPSV23) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 zajedničkih serotipova†					
3	725	230,4	729	211,5	1,09 (0,96; 1,23)
7F	729	4876,7	732	3314,6	1,47 (1,29; 1,68)
8	730	3379,6	733	2882,1	1,17 (1,04; 1,32)
9N	728	7346,6	729	6545,9	1,12 (1,00; 1,26)
10A	725	4382,9	726	2818,7	1,55 (1,37; 1,77)
11A	728	3711,1	729	1809,7	2,05 (1,82; 2,31)
12F	728	3031,8	732	1854,9	1,63 (1,40; 1,90)
17F	722	8215,7	730	4060,5	2,02 (1,77; 2,31)
19A	731	2670,0	732	1879,9	1,42 (1,26; 1,60)
20A	730	6966,1	733	4208,4	1,66 (1,46; 1,88)
22F	725	4724,1	728	3084,9	1,53 (1,34; 1,75)
33F	727	15 497,3	731	17 483,0	0,89 (0,76; 1,04)
9 dodatnih serotipova u cjepivu CAPVAXIVE‡					
6A	729	3193,9	730	964,0	3,31 (2,84; 3,87)
15A	715	6746,5	703	1462,1	4,61 (3,99; 5,33)
15C	729	7604,8	730	2605,0	2,92 (2,50; 3,42)
16F	726	6675,4	723	1482,2	4,50 (3,99; 5,09)
23A	711	4804,2	690	837,2	5,74 (4,81; 6,85)
23B	730	2252,6	726	137,2	16,42 (13,46; 20,03)
24F	723	4568,0	705	1346,7	3,39 (2,97; 3,87)
31	730	5040,7	731	423,9	11,89 (10,16; 13,91)
35B	728	10 707,5	732	1735,0	6,17 (5,54; 6,87)
Križno reaktivan serotip					
15B	716	5157,3	727	3243,2	1,59 (1,37; 1,85)

* GMT-ovi, omjer GMT-ova i 95% CI procijenjeni su primjenom modela za analizu ograničenih longitudinalnih podataka.

† Kriterij za neinferiornost smatrao se ispunjenim ako je donja granica dvostranog 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (CAPVAXIVE/PPSV23) iznosila > 0,5.

‡ Kriterij za superiornost smatrao se ispunjenim ako je donja granica dvostranog 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (CAPVAXIVE/PPSV23) iznosila > 2,0.

N=broj randomiziranih i cijepljenih osoba; n=broj osoba obuhvaćenih analizom.

CAPVAXIVE je ispunio kriterij za superiornost u odnosu na PPSV23 za 8 od 9 dodatnih serotipova (izuzev 15C) sadržanih u cjepivu CAPVAXIVE, što je utvrđeno na temelju udjela osoba koje su ostvarile ≥ 4 -struko povećanje vrijednosti OPA mjesec dana nakon cijepljenja u odnosu na razdoblje prije cijepljenja. Kriterij za superiornost definirao se kao razlika od > 10 postotnih bodova između cjepiva CAPVAXIVE i PPSV23.

Klinička ispitivanja provedena u odraslih koji su prethodno primili cjepivo protiv pneumokoka

Protokol 006

U deskriptivnom ispitivanju faze 3 sudjelovale su osobe u dobi od 50 i više godina koje su najmanje godinu dana prije uključivanja u ispitivanje primile druga cjepiva protiv pneumokoka. Ispitanici su bili randomizirani za primanje cjepiva CAPVAXIVE ili drugog cjepiva protiv pneumokoka.

U sve je 3 kohorte CAPVAXIVE bio imunogen za svaki od 21 serotipa sadržanog u cjepivu, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT specifičnih za pojedini serotip. Vrijednosti OPA GMT za zajedničke serotipove u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina, dok su za dodatne serotipove sadržane samo u cjepivu CAPVAXIVE bile više u skupini koja je primila to cjepivo.

Posebne populacije

Odrasli koji žive s HIV-infekcijom

Protokol 007

U dvostruko slijepom ispitivanju 313 odraslih osoba s HIV-infekcijom, prethodno cijepljenih ili prethodno necijepljenih protiv pneumokoka, bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za primanje cjepiva CAPVAXIVE i zatim placebo nakon 8 tjedana ili cjepiva PCV15 i zatim cjepiva PPSV23 nakon 8 tjedana (PCV15 + PPSV23). Pri probiru je u 6,7% prethodno cijepljenih sudionika broj CD4+ T-stanica iznosio ≥ 50 i < 350 stanica/ μ l, u njih 18,6% broj CD4+ T-stanica iznosio je ≥ 350 i < 500 stanica/ μ l, dok je u njih 74,7% broj CD4+ T-stanica iznosio ≥ 500 stanica/ μ l; 83% sudionika imalo je nemjerljivo opterećenje HIV-om (< 20 kopija/ml).

CAPVAXIVE je bio imunogen za svaki od 21 serotipa sadržanog u cjepivu, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT specifičnih za pojedini serotip izmjerenih mjesec dana nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE. CAPVAXIVE je izazvao imunosne odgovore koji su za 13 zajedničkih serotipova bili načelno usporedivi s onima opaženima kod primjene cjepiva PCV15 + PPSV23, dok su za dodatnih 8 serotipova sadržanih samo u cjepivu CAPVAXIVE bili jači, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT izmjerenih mjesec dana nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE odnosno PCV15 + PPSV23.

Odrasli s povećanim rizikom od pneumokokne bolesti

Protokol 008

U dvostruko slijepom ispitivanju 518 osoba u dobi od 18 do 64 godine s jednim ili više unaprijed određenih kroničnih medicinskih stanja za koja se zna da povećavaju rizik od pneumokokne bolesti (šećerna bolest, kronična bolest srca, kronična bolest bubrega, kronična bolest jetre ili kronična bolest pluća) bilo je randomizirano u omjeru 3:1 kako bi primili cjepivo CAPVAXIVE i zatim placebo nakon 8 tjedana ili cjepivo PCV15 i zatim cjepivo PPSV23 (PCV15 + PPSV23) nakon 8 tjedana. Sudionici u ispitivanju prethodno nisu primili nikakva cjepiva protiv pneumokoka izuzev rutinskih PCV cjepiva u dječjoj dobi.

CAPVAXIVE je bio imunogen za svaki od 21 serotipa sadržanog u cjepivu, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT specifičnih za pojedini serotip, izmjerenih mjesec dana nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE. CAPVAXIVE je izazvao imunosne odgovore koji su za 13 zajedničkih serotipova bili općenito usporedivi s onima opaženima kod primjene cjepiva PCV15 + PPSV23, dok su za dodatnih 8 serotipova sadržanih u cjepivu CAPVAXIVE bili jači, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT izmjerenih mjesec dana nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE odnosno PCV15 + PPSV23.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja u djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina

Protokol 013

U dvostruko slijepom ispitivanju 874 osobe u dobi od 2 do manje od 18 godina koje su imale jedno ili više unaprijed određenih kroničnih medicinskih stanja za koja se zna da povećavaju rizik od pneumokokne bolesti i koje su najmanje 8 tjedana prije uključivanja u ispitivanje dovršile primarno cijepljenje protiv pneumokoka bile su randomizirane u omjeru 3:2 za primanje cjepiva CAPVAXIVE ili PPSV23. Među cijepljenim je sudionicima njih 135 (15,4%) imalo samo šećernu bolest, 143 (16,4%) samo kroničnu srčanu bolest, 76 (8,7%) samo kroničnu bubrežnu bolest, 60 (6,9%) samo kroničnu jetrenu bolest, 499 (57,1%) samo kroničnu plućnu bolest, a njih 36 (4,1%) imalo je ≥ 2 stanja povezana s povećanim rizikom. Imunogenost se ocjenjivala na temelju vrijednosti OPA GMT mjesec dana nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE ili PPSV23.

CAPVAXIVE je ispunio unaprijed definirani kriterij za statističku neinferiornost u usporedbi s cjepivom PPSV23 za 12 serotipova sadržanih u obama cjepivima, što je utvrđeno na temelju omjera GMT-ova (CAPVAXIVE/PPSV23), pri čemu se kriterij za neinferiornost smatrao ispunjenim ako je

donja granica dvostranog 95% CI iznosila $> 0,5$. CAPVAXIVE je ispunio unaprijed definirani kriterij za superiornost u usporedbi s cjepivom PPSV23 za dodatnih 9 serotipova sadržanih u cjepivu CAPVAXIVE, što je utvrđeno na temelju omjera GMT-ova (CAPVAXIVE/PPSV23), pri čemu se kriterij za statističku superiornost smatrao ispunjenim ako je donja granica dvostranog 95% CI iznosila $> 2,0$ (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Vrijednosti OPA GMT specifične za pojedini serotip u djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina s povećanim rizikom od pneumokokne bolesti (Protokol 013)

Serotip pneumokoka	CAPVAXIVE (N=527)		PPSV23 (N=347)		Omjer GMT-ova* (CAPVAXIVE/PPSV23) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 zajedničkih serotipova†					
3	488	526,6	314	517,0	1,02 (0,89; 1,17)
7F	486	20 618,1	315	14 207,2	1,45 (1,24; 1,70)
8	485	12 294,5	313	8966,9	1,37 (1,20; 1,56)
9N	485	35 556,8	315	18 587,8	1,91 (1,64; 2,23)
10A	485	13 719,7	311	5363,8	2,56 (2,18; 3,00)
11A	486	10 396,3	312	3129,8	3,32 (2,80; 3,95)
12F	486	14 752,0	314	4820,1	3,06 (2,62; 3,58)
17F	481	40 011,8	312	11 267,4	3,55 (3,02; 4,17)
19A	486	9009,8	314	9797,6	0,92 (0,78; 1,08)
20A	480	37 532,2	311	14 787,0	2,54 (2,13; 3,02)
22F	487	20 162,7	313	7770,3	2,59 (2,21; 3,04)
33F	488	73 201,8	314	40 609,0	1,80 (1,54; 2,11)
9 dodatnih serotipova u cjepivu CAPVAXIVE‡					
6A	480	16 910,9	311	5653,8	2,99 (2,46; 3,64)
15A	485	69 527,8	315	5332,2	13,04 (11,13; 15,27)
15C	480	34 539,1	308	4398,4	7,85 (6,29; 9,81)
16F	485	31 544,9	313	5449,7	5,79 (5,01; 6,69)
23A	474	28 591,7	296	4882,0	5,86 (4,88; 7,03)
23B	485	5988,2	312	370,5	16,16 (12,03; 21,72)
24F	478	11 102,2	297	2771,8	4,01 (3,40; 4,72)
31	484	46 163,7	311	2563,0	18,01 (15,09; 21,50)
35B	482	40 102,8	311	7812,5	5,13 (4,45; 5,93)
Križno reaktivan serotip					
15B	483	18 395,6	307	4863,4	3,78 (3,03; 4,73)

* GMT-ovi, omjer GMT-ova i 95% CI procijenjeni su primjenom modela za analizu ograničenih longitudinalnih podataka.

[†] Za zajedničke je serotipove neinferiornost utvrđena ako je donja granica dvostranog 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (CAPVAXIVE/PPSV23) iznosila $> 0,5$.

[‡] Za dodatne je serotipove sadržane u cjepivu CAPVAXIVE u odnosu na PPSV23 superiornost utvrđena ako je donja granica dvostranog 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (CAPVAXIVE/PPSV23) iznosila $> 2,0$.

N=broj randomiziranih i cijepljenih osoba; n=broj osoba obuhvaćenih analizom.

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 (NaCl)
histidin
polisorbat 20 (E432)
kloridna kiselina (HCl; za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, CAPVAXIVE treba primijeniti što je prije moguće.

Podaci o stabilnosti ukazuju na to da je CAPVAXIVE stabilan na temperaturi do 25 °C tijekom 96 sati. Po isteku tog razdoblja CAPVAXIVE treba primijeniti ili baciti. Ovi podaci služe samo kao smjernice zdravstvenim radnicima u slučaju privremenih temperaturnih odstupanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml otopine u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma) i zatvaračem vrha (stiren-butadienska ili izopren-bromobutilna guma).

Pakiranja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki, bez igala, s 1 zasebnom iglom ili s 2 zasebne igle po napunjenoj štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Cjepivo se treba primijeniti u obliku u kojem je isporučeno.
- Prije primjene vizualno pregledajte otopinu kako biste utvrdili sadrži li krute čestice i je li promijenila boju. Bacite cjepivo ako su u njemu prisutne čestice i/ili ako je promijenilo boju.
- Pričvrstite iglu s navojnim spojem (engl. *luer lock*) tako da je zakrećete u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena na štrcaljku.
- CAPVAXIVE se primjenjuje isključivo intramuskularnom injekcijom. Preporučeno mjesto primjene cjepiva je deltoidni mišić nadlaktice, pazeći da se ne injicira u živce i krvne žile ili blizu njih.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/25/1913/001
EU/1/25/1913/002
EU/1/25/1913/003
EU/1/25/1913/004
EU/1/25/1913/005
EU/1/25/1913/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. ožujka 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

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

PRILOG II.

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
Cork,
T12 RD82
Irska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – Napunjena štrcaljka****1. NAZIV LIJEKA**

CAPVAXIVE otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (21-valentno)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 4 µg pneumokoknog polisaharida serotipova 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, de-O-acetiliranog tipa 15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B, konjugiranih na proteinski nosač CRM₁₉₇.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: NaCl, histidin, E432, HCl, voda za injekcije.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) bez igle

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) + 1 igla

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) + 2 igle

10 napunjenih štrcaljki (svaka s 0,5 ml) bez igala

10 napunjenih štrcaljki (svaka s 0,5 ml) + 10 igala

10 napunjenih štrcaljki (svaka s 0,5 ml) + 20 igala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intramuskularno

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.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39,

2031 BN Haarlem

Nizozemska

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

EU/1/25/1913/001 - pakiranje od 1 štrcaljke bez igle

EU/1/25/1913/002 - pakiranje od 1 štrcaljke + 1 igla

EU/1/25/1913/003 - pakiranje od 1 štrcaljke + 2 igle

EU/1/25/1913/004 - pakiranje od 10 štrcaljki bez igala

EU/1/25/1913/005 - pakiranje od 10 štrcaljki + 10 igala

EU/1/25/1913/006 - pakiranje od 10 štrcaljki + 20 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

NALJEPNICA – Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CAPVAXIVE

Injekcija (otopina za injekciju)

i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularno

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

MSD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CAPVAXIVE otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (21-valentno)

▼ 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 Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo 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.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vi ili Vaše dijete 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 CAPVAXIVE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite CAPVAXIVE
3. Kako se CAPVAXIVE primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CAPVAXIVE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CAPVAXIVE i za što se koristi

CAPVAXIVE je cjepivo protiv pneumokoka koje se daje:

- **osobama u dobi od 18 i više godina**
- **djeci i adolescentima u dobi od 2 do manje od 18 godina** koji su prethodno dovršili rutinsko cijepljenje protiv pneumokoka u dječjoj dobi

Ovo cjepivo pomaže zaštititi od bolesti koje uzrokuje bakterija koja se zove *Streptococcus pneumoniae* ili pneumokok. Te bolesti uključuju: infekciju pluća (upalu pluća), upalu ovojnice koje obavijaju mozak i leđnu moždinu (meningitis) te infekciju u krvi (bakterijemiju).

Djeluje tako što potiče tijelo na stvaranje vlastitih protutijela, koja Vas ili Vaše dijete štite od navedenih bolesti.

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

Nemojte primiti CAPVAXIVE:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na djelatne tvari, uključujući toksoid difterije, ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

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

- ako Vi ili Vaše dijete imate visoku tjelesnu temperaturu ili tešku infekciju. U tim će se slučajevima cijepljenje možda morati odgoditi dok se ne oporavite. Međutim, blago povišena temperatura ili blaga infekcija (primjerice prehlada) nije sama po sebi razlog za odgodu cijepljenja.

- ako Vi ili Vaše dijete imate bilo kakvih problema s krvarenjem, ako ste skloni nastanku modrica ili uzimate lijekove za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka.
- ako Vama ili Vašem djetetu injekcije izazivaju tjeskobu ili ako ste se ikad onesvijestili nakon primjene injekcije.
- ako je Vama ili Vašem djetetu imunosni sustav oslabljen (što znači da je sposobnost tijela da se bori protiv zaraze smanjena) ili ako Vi ili Vaše dijete uzimate određene lijekove koji mogu oslabiti imunosni sustav.

Kao i sva druga cjepiva, CAPVAXIVE možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje se cijepi.

Djeca

CAPVAXIVE se nije ispitivao u djece mlađe od 2 godine.

Drugi lijekovi/cjepiva i CAPVAXIVE

CAPVAXIVE se u odraslih može primijeniti istodobno s cjepivom protiv gripe (inaktiviranim).

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru:

- ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste Vi ili Vaše dijete nedavno primili ili planirate primiti 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, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

CAPVAXIVE ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4 „Moguće nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

CAPVAXIVE sadrži natrij

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

CAPVAXIVE sadrži polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 20 po dozi od 0,5 ml otopine za injekciju. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koje znate.

3. Kako se CAPVAXIVE primjenjuje

Recite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako ste Vi ili Vaše dijete već primili cjepivo protiv pneumokoka.

Vi ili Vaše dijete primit ćete 1 injekciju (1 dozu od 0,5 ml).

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra primijenit će cjepivo u mišić nadlaktice.

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

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, CAPVAXIVE može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

CAPVAXIVE može izazvati alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući prekomjerno stezanje mišića dišnih putova, koje uzrokuje poteškoće s disanjem (bronhospazam). Odmah potražite liječničku pomoć ako Vi ili Vaše dijete imate simptome alergijske reakcije, koji mogu uključivati:

- piskanje pri disanju ili otežano disanje
- oticanje lica, usana ili jezika
- koprivnjaču
- osip

Ostale nuspojave

Nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE u odraslih opažene su sljedeće nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol na mjestu injiciranja
- umor

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bol u mišićima (vrlo često u osoba u dobi od 18 do 49 godina)
- crvenilo ili oticanje na mjestu injiciranja (vrlo često u osoba u dobi od 18 do 49 godina)
- vrućica

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- oticanje limfnih čvorova
- omaglica
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- bol u zglobovima
- svrbež na mjestu injiciranja
- zimica
- stvaranje modrica na mjestu injiciranja.

Nakon primjene cjepiva CAPVAXIVE u djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina opažene su sljedeće nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- razdražljivost
- glavobolja
- bol na mjestu injiciranja
- umor
- crvenilo ili oticanje na mjestu injiciranja
- osjećaj bolesti, nelagode ili malaksalosti

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- pospanost
- koprivnjača
- bol u mišićima
- bol u zglobovima
- vrućica

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- nesvjestica

Navedene nuspojave u pravilu su blage ili umjerene težine i kratkotrajne.

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 CAPVAXIVE

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, CAPVAXIVE treba primijeniti što je prije moguće. Međutim, u okolnostima kad se CAPVAXIVE privremeno drži izvan hladnjaka, cjepivo je stabilno na temperaturi do 25 °C tijekom 96 sati. Po isteku tog razdoblja CAPVAXIVE treba primijeniti ili baciti. Ove informacije služe samo kao smjernice zdravstvenim radnicima u slučaju privremenih temperaturnih odstupanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CAPVAXIVE sadrži

Djelatne tvari su:

- polisaharidi iz pneumokoka tipa 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, de-O-acetiliranog tipa 15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B (po 4 mikrograma svakog tipa)

Svaki je polisaharid vezan za proteinski nosač (CRM₁₉₇). Ni polisaharidi ni proteinski nosač nisu živi i ne uzrokuju bolest.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži približno 65 mikrograma proteinskog nosača.

Drugi sastojci su natrijev klorid (NaCl), histidin, polisorbat 20 (E432), kloridna kiselina (HCl; za podešavanje pH) i voda za injekcije. Za više informacija o polisorbatu 20 (E432) pogledajte dio 2.

Kako CAPVAXIVE izgleda i sadržaj pakiranja

CAPVAXIVE je bezbojna, bistra do opalescentna otopina za injekciju (injekcija), koja dolazi u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (0,5 ml). CAPVAXIVE je dostupan u pakiranjima od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki, bez igala, s 1 zasebnom iglom ili s 2 zasebne igle po napunjenoj štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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:

- Cjepivo se mora primijeniti u obliku u kojem je isporučeno.
- Prije primjene vizualno pregledajte otopinu kako biste utvrdili sadrži li krute čestice i je li promijenila boju. Bacite cjepivo ako su u njemu prisutne čestice i/ili ako je promijenilo boju.
- Pričvrstite iglu s navojnim spojem (engl. *luer lock*) tako da je zakrećete u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena na štrcaljku.
- CAPVAXIVE se primjenjuje isključivo intramuskularnom injekcijom. Preporučeno mjesto primjene cjepiva je deltoidni mišić nadlaktice, pazeći da se ne injicira u živce i krvne žile ili blizu njih.

CAPVAXIVE se može primijeniti istodobno s četverovalentnim cjepivom protiv gripe (fragmentirani virion, inaktivirano) u odraslih. Različita injekcijska cjepiva uvijek treba primijeniti na različitim mjestima primjene.

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