

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku cepiva. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

CAPVAXIVE raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (21-valentno)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

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

¹ Konjugiran na nosilno beljakovino CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ je netoksičen mutant toksina davice (ki izvira iz *Corynebacterium diphtheriae* C7), rekombinantno izražen v *Pseudomonas fluorescens*.

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 65 µg nosilne beljakovine CRM₁₉₇.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje 0,5 mg polisorbata 20.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Cepivo je brezbarvna, bistra do opalescentna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo CAPVAXIVE je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje invazivne bolezni in pljučnice, ki ju povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri osebah, starih 18 let in več.

Cepivo CAPVAXIVE je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje invazivne bolezni in pljučnice, ki ju povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, ki so predhodno dokončali osnovno pediatrično shemo cepljenja proti pnevmokokom.

Za podatke o zaščiti pred specifičnimi pnevmokoknimi serotipi glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Cepivo CAPVAXIVE je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Osebe, stare 18 let in več

1 odmerek (0,5 ml)

Otroci in mladostniki, stari od 2 do manj kot 18 let, ki so predhodno dokončali osnovno pediatrično shemo cepljenja proti pnevmokokom

1 odmerek (0,5 ml)

Na podlagi kliničnih izkušenj z drugimi konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi je treba, če velja uporaba 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva (PPC23) za ustrezno, najprej uporabiti cepivo CAPVAXIVE.

Potrebe po obnovitvenem cepljenju z dodatnim odmerkom cepiva CAPVAXIVE niso ugotovili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva CAPVAXIVE pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Cepivo CAPVAXIVE je treba injicirati samo intramuskularno. To cepivo je treba, če je le mogoče, dati v deltoidno mišico nadlakti, pri čemer je treba paziti, da ga ne injiciramo v živce ali krvne žile ali v njihovo bližino.

Za navodila glede rokovanja s cepivom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, vključno z davičnim toksoidom, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Anafilaksija

Kot pri vseh cepivih, ki jih injiciramo, morata biti vedno takoj na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor, če bi po cepljenju prišlo do redke anafilaktične reakcije.

Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri osebah s hudo akutno vročinsko boleznijo ali akutno okužbo. V primeru manjše okužbe in/ali majhnega zvišanja telesne temperature cepljenja ni treba odložiti.

Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Tako kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba tudi to cepivo previdno dajati osebam, ki prejemajo antikoagulate, in osebam s trombocitopenijo ali katero koli motnjo strjevanja krvi, npr. s hemofilijo. Pri teh osebah se lahko po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev ali podplutba.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s cepljenjem se lahko kot odziv na injiciranje z iglo pojavijo reakcije, povezane s tesnobo, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopa), hiperventilacijo ali reakcijami, povezanimi s stresom. Reakcije, povezane s stresom, so začasne in izzvenijo same od sebe. Pomembno je, da se izvajajo previdnostni ukrepi za preprečevanje poškodb zaradi omedlevice.

Osebe z oslabljenim imunskim sistemom

Podatkov o varnosti in imunogenosti cepiva CAPVAXIVE pri osebah iz skupin z oslabljenim imunskim sistemom ni na voljo. O cepljenju se je treba odločiti individualno.

Na podlagi izkušenj s pnevmokoknimi cepivi imajo lahko osebe z oslabljenim imunskim sistemom, vključno s tistimi, ki se zdravijo z imunosupresivnimi zdravili, zmanjšan imunski odziv na cepivo CAPVAXIVE.

Zaščita

Tako kot velja za vsa cepiva, je tudi pri cepivu CAPVAXIVE mogoče, da ne zaščiti vseh oseb, ki ga prejmejo. To cepivo ščiti le pred serotipi *Streptococcus pneumoniae*, ki jih cepivo vsebuje, in pred navzkrižno reaktivnim serotipom 15B (glejte poglavji 2 in 5.1).

Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Polisorbat 20

To cepivo vsebuje 0,5 mg polisorbata 20 v enem odmerku. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta.

Osebe, stare 18 let ali več

Cepivo CAPVAXIVE se lahko aplicira sočasno s štirivalentnim cepivom proti gripi (z delci virionov, inaktivirano). Podatkov o sočasni uporabi cepiva CAPVAXIVE s cepivi, ki niso cepiva proti gripi, ni na voljo.

Otroci in mladostniki, stari od 2 do manj kot 18 let

Podatkov o sočasni uporabi cepiva CAPVAXIVE z drugimi cepivi ni na voljo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva CAPVAXIVE pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Za uporabo cepiva CAPVAXIVE se med nosečnostjo odločimo le, če pričakovane koristi odtehtajo vsa možna tveganja za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo CAPVAXIVE izloča v materino mleko.

Plodnost

Podatkov o vplivu cepiva CAPVAXIVE na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih, izvedene na podganjih samicah, ne kažejo škodljivih učinkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo CAPVAXIVE nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8 "Neželeni učinki", začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Osebe, stare 18 let ali več

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali po cepljenju s cepivom CAPVAXIVE pri osebah, starih 18 let in več, so bili zbrani aktivno. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, bolečina na mestu injiciranja (52,9 %), utrujenost (25,3 %), glavobol (17,7 %) in mialgija (10,4 %).

Večina lokalnih in sistemskih neželenih učinkov pri osebah, ki so prejele cepivo CAPVAXIVE, je bila blagih ali zmernih (glede na izrazitost ali obseg) in kratkotrajnih (≤ 3 dni); hudi učinki (opredeljeni kot dogodek, ki preprečuje normalno dnevno aktivnost, ali obseg > 10 cm) so se pojavili pri $\leq 1,0$ % odraslih (glejte preglednico 1).

Pediatrična populacija (starost od 2 do manj kot 18 let)

Na splošno se varnostni profil ni klinično pomembno razlikoval med otroci in mladostniki, starimi od 2 do manj kot 18 let, in osebami, starimi 18 let ali več.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali po cepljenju s cepivom CAPVAXIVE pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, so bili zbrani aktivno. Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje (> 10 %), so bili: bolečina na mestu injiciranja (67,7 %), eritem na mestu injiciranja (24,3 %), utrujenost (20,1 %), oteklina na mestu injiciranja (18,8 %), glavobol (17,1 %), splošno slabo počutje (13,3 %) in razdražljivost (11,6 %). Večina lokalnih in sistemskih neželenih učinkov pri osebah, ki so prejele cepivo CAPVAXIVE, je bila blagih ali zmernih (glede na izrazitost

ali obseg) in kratkotrajnih (≤ 3 dni). En resen neželeni učinek (RNU), sinkopa (0,2 %), je bil ocenjen kot povezan s cepivom CAPVAXIVE.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Če ni navedeno drugače, kategorije pogostnosti temeljijo na varnosti cepiva CAPVAXIVE, ocenjeni v 6 kliničnih študijah, izvedenih po Ameriki, Evropi, Aziji-Pacifiku ter Afriki, v katere je bilo vključenih 4914 oseb, starih 18 let ali več, s stabilnim osnovnim zdravstvenim stanjem ali brez njega. Podatki o pogostnosti pri osebah, starih od 2 do manj kot 18 let, temeljijo na klinični študiji, izvedeni pri 874 otrocih in mladostnikih z večjim tveganjem za pnevmokokno bolezen, ki so predhodno dokončali osnovno pediatrično shemo cepljenja proti pnevmokokom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri vseh starostnih skupinah, so v tem poglavju naštet po organskih sistemih in v padajočem zaporedju pogostnosti in resnosti. Pogostnosti so navedene kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10\ 000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		Odrasli	Otroci in mladostniki, stari od 2 do manj kot 18 let
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija	občasni	-
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostna reakcija, vključno z bronhospazmom	redki	-
Psihiatrične motnje	razdražljivost	-	zelo pogosti [†]
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti [†]	zelo pogosti [†]
	omotica	občasni	-
	zaspanost	-	pogosti [†]
	sinkopa	-	občasni
Bolezni prebavil	navzea	občasni	-
	driska	občasni	-
	bruhanje	občasni	-
Bolezni kože in podkožja	urtikarija	-	pogosti [†]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti ^{*†}	pogosti [†]
	artralgija	občasni	pogosti [†]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja	zelo pogosti [†]	zelo pogosti [†]
	utrujenost	zelo pogosti [†]	zelo pogosti [†]
	eritem na mestu injiciranja*	pogosti ^{*†}	zelo pogosti [†]
	oteklina na mestu injiciranja*	pogosti ^{*†}	zelo pogosti [†]
	pireksija	pogosti [†]	pogosti [†]
	srbenje na mestu injiciranja	občasni	-
	mrzlica	občasni	-
	podplutba na mestu injiciranja	občasni	-
	splošno slabo počutje	-	zelo pogosti [†]

* zelo pogosti pri osebah, starih od 18 do 49 let

[†] Označuje neželene učinke, ki so bili zbrani aktivno. Pri odraslih (starih ≥ 18 let) in pediatričnih udeležencih (starih od 2 do < 18 let) so zaznali različne neželene učinke. Med zaznanimi neželenimi učinki pri odraslih od 1. do 5. dne po cepljenju so bili glavobol, mialgija, bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, eritem na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja in pireksija. Pri pediatričnih udeležencih od 1. do 5. dne po cepljenju so zaznali vse neželene učinke kot pri odraslih, poleg tega pa še razdražljivost, zaspanost, urtikarijo, artralgijo in splošno slabo počutje.

Druge posebne populacije

Varnost pri osebah, starih 65 let in več

Pri udeležencih, starih 75 let in več, so opazili manjšo pogostnost lokalnih reakcij na mestu injiciranja v primerjavi z udeleženci, starimi od 65 do 74 let. Pri drugih neželenih učinkih pri udeležencih, starih od 65 do 74 let ter 75 let in več, ki so prejeli cepivo CAPVAXIVE, ni bilo klinično pomembnih razlik.

Varnost pri odraslih s HIV

Varnostni profil cepiva CAPVAXIVE pri odraslih s HIV je bil na splošno primerljiv z varnostnim profilom pnevmokoknega 15-valentnega konjugiranega cepiva (PKC15), ki mu je sledilo PPC23 (glejte poglavje 5.1).

Varnost pri odraslih s povečanim tveganjem za pnevmokokno bolezen

Pri odraslih, starih od 18 do 64 let, ki še niso prejeli cepiva proti pnevmokokom in imajo eno ali več vnaprej določenih kroničnih bolezenskih stanj, za katera je znano, da povečujejo tveganje za pnevmokokno bolezen (glejte poglavje 5.1), je bila izvedena dodatna študija, Protokol 008, za oceno varnosti cepiva CAPVAXIVE. Varnostni profil cepiva CAPVAXIVE je bil na splošno primerljiv z varnostnim profilom cepiva PKC15, ki mu je sledilo cepivo PPC23, in na splošno podoben profilu, ki so ga opazili v ključnih študijah.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje cepiva CAPVAXIVE je malo verjetno, ker je na voljo kot napolnjena injekcijska brizga.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti pnevmokoknim infekcijam, oznaka ATC: J07AL02

Mehanizem delovanja

Cepivo CAPVAXIVE vsebuje 21 pnevmokoknih kapsularnih polisaharidov *Streptococcus pneumoniae* (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F in 35B), za katere je znano, da prispevajo k patogenosti pnevmokokov pri odraslih. Vsak serotip aktiviranega polisaharida je posamezno konjugiran na nosilno beljakovino (CRM₁₉₇) in izzove nastanek protiteles, ki povečajo opsonizacijo, fagocitozo in uničenje pnevmokokov za zaščito pred pnevmokokno boleznijo. Cepivo CAPVAXIVE sproži imunski odziv, odvisen od celic T. Celice T pomagalka, specifične za nosilno beljakovino, podpirajo specifičnost, funkcionalnost in zorenje celic B, specifičnih za serotip.

Imunske odzive po naravni izpostavljenosti *Streptococcus pneumoniae* ali po cepljenju proti pnevmokokom je mogoče določiti z oceno odzivov opsonofagocitne aktivnosti (OPA), s čimer se ocenijo funkcionalna protitelesa, ki so sposobna opsonizacije pnevmokoknih kapsularnih polisaharidov za predstavitev fagocitnim celicam, ki jih zajamejo in nato uničijo. Odzivi OPA veljajo za pomembno imunološko nadomestno meritev zaščite pred pnevmokokno boleznijo pri odraslih. Specifične mejne vrednosti, ki so povezane z zaščito pri odraslih, niso bile opredeljene. Med odzivi OPA in odzivi imunoglobulinov G (IgG) proti kapsularnemu polisaharidu obstaja pozitivna korelacija.

Imunske odzive (OPA in IgG), specifične za serotip, za 21 serotipov v cepivu CAPVAXIVE in navzkrižno reaktivni serotip 15B so merili z validiranim multipleksiranim opsonofagocitnim testom (MOPA) in elektro-kemiluminiscenčnim testom za pnevmokoke (Pn ECL). Serotip 15C predstavlja imunski odziv na polisaharid deOAc15B, ker imata deOAc15B in 15C podobno molekularno strukturo.

Klinična učinkovitost in varnost

Izkušnje iz kliničnih preskušanj pri osebah, starih 18 let in več

Imunogenost cepiva CAPVAXIVE so ocenjevali v šestih kliničnih študijah 3. faze (Protokol 003, Protokol 004, Protokol 005, Protokol 006, Protokol 007 in Protokol 010), izvedenih po Ameriki, Evropi, Aziji-Pacifiku ter Afriki pri 8369 osebah, starih 18 let in več, od katerih je 5450 prejelo cepivo CAPVAXIVE. Med udeleženci, vključenimi v študije 3. faze, so bili odrasli iz različnih starostnih skupin; približno 32 % je bilo starih od 18 do 49 let, 32 % je bilo starih od 50 do 64 let, 29 % je bilo starih od 65 do 74 let, 8 % pa je bilo starih 75 let in več. Od cepljenih je 14 % predhodno prejelo druga cepiva proti pnevmokokom, pri 33 % so bili prisotni dejavniki tveganja za pnevmokokno bolezen (npr. alkoholizem, kronična bolezen srca, kronična bolezen jeter, kronična pljučna bolezen, vključno z astmo, sladkorna bolezen, motnje delovanja ledvic, kajenje) in približno 4 % je bilo odraslih s HIV, ki je povezan z visokim tveganjem za pnevmokokno bolezen.

V vsaki študiji se je 1 mesec po cepljenju imunogenost ocenila z odzivi OPA in IgG, specifičnimi za serotip.

Klinična preskušanja, izvedena pri odraslih, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti pnevmokokom

Učinkovitost cepiva CAPVAXIVE proti invazivni pnevmokokni bolezni in pljučnici pri odraslih je bila ocenjena na podlagi primerjave imunogenosti s cepivom proti pnevmokokom z veljavnim dovoljenjem za promet (pnevmokokno 20-valentno konjugirano cepivo (PKC20) in PPC23).

Protokol 003

V dvojno slepi študiji je bilo 2362 oseb, starih 50 let in več, ki še niso prejele cepiva proti pnevmokokom, randomiziranih na prejem bodisi cepiva CAPVAXIVE ali cepiva PKC20. Imunski odziv, ocenjen na podlagi razmerja geometričnih sredin titrov (GMT – geometric mean titre) (cepivo CAPVAXIVE/PKC20), je prikazan v preglednici 2.

Za cepivo CAPVAXIVE je bilo v primerjavi s cepivom PKC20 izpolnjeno vnaprej določeno statistično merilo neinferiornosti za 10 serotipov, vključenih v obe cepivi, kot je bilo ocenjeno na podlagi razmerja geometričnih sredin titrov (cepivo CAPVAXIVE/PKC20), pri čemer je bilo merilo neinferiornosti izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) $> 0,5$. Za cepivo CAPVAXIVE je bilo v primerjavi s cepivom PKC20 izpolnjeno vnaprej določeno merilo superiornosti za vseh 11 dodatnih serotipov (razen enega – 15C), vključenih v cepivo CAPVAXIVE, kot je bilo ocenjeno na podlagi razmerja GMT (cepivo CAPVAXIVE/PKC20), pri čemer je bilo statistično merilo superiornosti izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ $> 2,0$ (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Za serotip specifične vrednosti GMT OPA pri osebah, starih ≥ 50 let, ki še niso prejele cepiva proti pnevmokokom (Protokol 003)

pnevmokokni serotip	Cepivo CAPVAXIVE (N = 1179)		PKC 20 (N = 1177)		razmerje GMT* (cepivo CAPVAXIVE/PKC20) (95 % IZ)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10 skupnih serotipov [†]					
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 serotipov v cepivu 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)
navzkrižno reaktivni serotip					
15B	1140	4400,6	1141	4640,0	0,95 (0,84; 1,07)

* Vrednosti GMT, razmerje GMT in 95 % IZ so bili ocenjeni z modelom zamejene longitudinalne analize podatkov.

[†] Merilo neinferiornosti je bilo izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo CAPVAXIVE/PKC20) $> 0,5$.

[‡] Merilo superiornosti je bilo izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo CAPVAXIVE/PKC20) $> 2,0$.

N = število randomiziranih in cepljenih oseb; n = število oseb, vključenih v analizo.

Za cepivo CAPVAXIVE je bilo v primerjavi s cepivom PKC20 izpolnjeno merilo superiornosti za 10 od 11 dodatnih serotipov (razen 15C) v cepivu CAPVAXIVE, kot je bilo ocenjeno na podlagi deleža oseb, ki so dosegle ≥ 4 -kratno povečanje odzivov OPA z ravni pred cepljenjem do 1 meseca po cepljenju. Merilo superiornosti je bilo opredeljeno kot razlika med cepivom CAPVAXIVE in cepivom PKC20, ki znaša > 10 odstotnih točk.

Imunopremostitev pri osebah, starih od 18 do 49 let, ki predhodno še niso prejele cepiva proti pnevmokokom

V dvojno slepi študiji so bile osebe, stare od 18 do 49 let, ki še niso prejele cepiva proti pnevmokokom, randomizirane v razmerju 2:1 na prejem cepiva CAPVAXIVE (N = 200) ali cepiva PKC20 (N = 100). Skupino oseb, starih od 18 do 49 let, ki je prejela cepivo CAPVAXIVE (N = 200), so primerjali s skupino oseb, starih od 50 do 64 let (N = 589), ki je tudi prejela cepivo CAPVAXIVE, da bi ocenili odzive OPA.

Pri cepivu CAPVAXIVE je prišlo do uspešne imunopremositve imunskih odzivov, specifičnih za serotip, in sicer za vsakega od 21 serotipov v cepivu pri osebah, starih od 18 do 49 let, in pri osebah, starih od 50 do 64 let, ker je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT za vsak serotip $> 0,5$ (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Primerjava za serotip specifičnih vrednosti GMT OPA pri osebah, starih od 18-49 let, ki še niso prejele cepiva proti pnevmokokom, in pri osebah, starih od 50-64 let, ki so prejele cepivo CAPVAXIVE (Protokol 003)

pnevmokokni serotip	18–49 let (N = 200)		50–64 let (N = 589)		razmerje GMT*† (18–49 let/50–64 let) (95 % IZ)*
	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)

* Vrednosti GMT, razmerje GMT in 95 % IZ so bili ocenjeni z modelom longitudinalne analize podatkov.

† Zaključek glede imunopremositve je temeljil na spodnji meji 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (18–49 let/50–64 let), ki je znašala $> 0,5$.

N = število randomiziranih in cepljenih oseb; n = število oseb, vključenih v analizo.

Protokol 010

V dvojno slepi študiji je bilo 1484 oseb, starih 50 let in več, ki predhodno še niso prejele cepiva proti pnevmokokom, randomiziranih na prejem cepiva CAPVAXIVE ali cepiva PPC23; 46 % udeležencev je bilo starih od 50 do 64 let, 54 % je bilo starih 65 let in več, 10 % pa je bilo starih 75 let in več. Imunski odziv, ocenjen na podlagi razmerja GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23), je prikazan v preglednici 4.

Za cepivo CAPVAXIVE je bilo v primerjavi s cepivom PPC23 izpolnjeno vnaprej določeno statistično merilo neinferiornosti za 12 serotipov, vključenih v obe cepivi, kot je bilo ocenjeno na podlagi razmerja GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23), pri čemer je bilo merilo neinferiornosti izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) $> 0,5$. Za cepivo CAPVAXIVE je bilo v primerjavi s cepivom PPC23 izpolnjeno vnaprej določeno merilo superiornosti za 9 dodatnih serotipov v cepivu CAPVAXIVE, kot je bilo ocenjeno na podlagi razmerja GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23), pri čemer je bilo statistično merilo superiornosti izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ $> 2,0$ (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Za serotip specifične vrednosti GMT OPA pri osebah, starih 50 let ali več, ki še niso prejele cepiva proti pnevmokokom (Protokol 010)

pnevmokokni serotip	cepivo CAPVAXIVE (N = 739)		PPC23 (N = 741)		razmerje GMT* (cepivo CAPVAXIVE/PPC23) (95 % IZ)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 skupnih serotipov†					
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 serotipov v cepivu 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)
navzkrižno reaktivni serotip					
15B	716	5157,3	727	3243,2	1,59 (1,37; 1,85)

* Vrednosti GMT, razmerje GMT in 95 % IZ so bili ocenjeni z modelom zamejene longitudinalne analize podatkov.

† Merilo neinferiornosti je bilo izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23) > 0,5.

‡ Merilo superiornosti je bilo izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23) > 2,0.

N = število randomiziranih in cepljenih oseb; n = število oseb, vključenih v analizo.

Za cepivo CAPVAXIVE je bilo v primerjavi s cepivom PPC23 izpolnjeno merilo superiornosti za 8 od 9 dodatnih serotipov (razen 15C) v cepivu CAPVAXIVE, kot je bilo ocenjeno na podlagi deleža oseb, ki so dosegle ≥ 4 -kratno povečanje odzivov OPA z ravni pred cepljenjem do 1 meseca po cepljenju. Merilo superiornosti je bilo opredeljeno kot razlika med cepivom CAPVAXIVE in cepivom PPC23, ki znaša > 10 odstotnih točk.

Klinična preskušanja, izvedena pri odraslih, ki so bili predhodno že cepljeni proti pnevmokokom

Protokol 006

V opisno študijo 3. faze so bile vključene osebe, stare 50 let ali več, ki so bile vsaj 1 leto pred vključitvijo v študijo predhodno cepljene z drugimi cepivi proti pnevmokokom. Preiskovanci so bili randomizirani na prejem cepiva CAPVAXIVE ali drugega cepiva proti pnevmokokom.

V vseh 3 kohortah je bilo cepivo CAPVAXIVE imunogeno za vseh 21 serotipov v cepivu, kot je bilo ocenjeno z vrednostmi GMT OPA, specifičnimi za serotip. Vrednosti GMT OPA so bile med obema cepljenima skupinama na splošno primerljive za skupne serotipe in višje v skupini s cepivom CAPVAXIVE za dodatne serotipe, vključene samo v cepivo CAPVAXIVE.

Posebne populacije

Odrasli, okuženi s HIV

Protokol 007

V dvojno slepi študiji je bilo 313 odraslih, ki so bili okuženi s HIV, z anamnezo predhodnega cepljenja proti pnevmokokom ali brez nje randomiziranih v razmerju 1:1 na prejem cepiva CAPVAXIVE, ki mu je 8 tednov pozneje sledil placebo, ali cepiva PKC15, ki mu je 8 tednov pozneje sledilo cepivo PPC23 (PKC15 + PPC23). Pri presejanju je 6,7 % cepljenih udeležencev imelo število celic T CD4+ ≥ 50 do < 350 celic/ μ l, 18,6 % je imelo število celic T CD4+ ≥ 350 do < 500 celic/ μ l, 74,7 % pa je imelo število celic T CD4+ ≥ 500 celic/ μ l; 83 % je imelo nezaznavno virusno breme virusa HIV (< 20 kopij/ml).

Cepivo CAPVAXIVE je bilo imunogeno za vseh 21 serotipov v cepivu, kot je bilo ocenjeno z vrednostmi GMT OPA, specifičnimi za serotip, 1 mesec po cepljenju s cepivom CAPVAXIVE. Cepivo CAPVAXIVE je sprožilo imunske odzive, ki so bili za 13 skupnih serotipov na splošno primerljivi s cepivoma PKC15 + PPC23, za 8 dodatnih serotipov v cepivu CAPVAXIVE pa so bili večji, kot je bilo ocenjeno z vrednostmi GMT OPA 1 mesec po cepljenju s cepivom CAPVAXIVE in 1 mesec po cepljenju s cepivoma PKC15 + PPC23.

Odrasli s povečanim tveganjem za pnevmokokno bolezen

Protokol 008

V dvojno slepi študiji je bilo 518 oseb, starih od 18 do 64 let, z enim ali več vnaprej določenimi kroničnimi bolezenskimi stanji, za katera je znano, da povečujejo tveganje za pnevmokokno bolezen (sladkorna bolezen, kronična bolezen srca, kronična bolezen ledvic, kronična bolezen jeter ali kronična pljučna bolezen), randomiziranih v razmerju 3:1. Prejeli so bodisi cepivo CAPVAXIVE, ki mu je 8 tednov pozneje sledil placebo, bodisi cepivo PKC15, ki mu je 8 tednov kasneje sledilo cepivo PPC23 (PKC15 + PPC23). Udeleženci študije pred tem niso prejeli nobenih cepiv proti pnevmokokom, razen rutinskih otroških cepiv proti pnevmokokom.

Cepivo CAPVAXIVE je bilo imunogeno za vseh 21 serotipov v cepivu, kot je bilo ocenjeno z vrednostmi GMT OPA, specifičnimi za serotip, 1 mesec po cepljenju s cepivom CAPVAXIVE. Cepivo CAPVAXIVE je sprožilo imunske odzive, ki so bili za 13 skupnih serotipov na splošno primerljivi s cepivoma PKC15 + PPC23, za 8 dodatnih serotipov v cepivu CAPVAXIVE pa so bili večji, kot je bilo ocenjeno z vrednostmi GMT OPA 1 mesec po cepljenju s cepivom CAPVAXIVE in 1 mesec po cepljenju s cepivoma PKC15 + PPC23.

Pediatrična populacija

Izkušnje iz kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do manj kot 18 let

Protokol 013

V dvojno slepi študiji je bilo 874 oseb, starih od 2 do manj kot 18 let, z enim ali več vnaprej določenimi kroničnimi bolezenskimi stanji, za katera je znano, da povečujejo tveganje za pnevmokokno bolezen, in ki so vsaj 8 tednov pred vključitvijo dokončale osnovno shemo cepljenja proti pnevmokokom, v razmerju 3:2 randomiziranih na prejem cepiva CAPVAXIVE ali na prejem cepiva PPC23. Med cepljenimi udeleženci jih je imelo 135 (15,4 %) samo sladkorno bolezen, 143 (16,4 %) samo kronično bolezen srca, 76 (8,7 %) samo kronično bolezen ledvic, 60 (6,9 %) samo kronično bolezen jeter, 499 (57,1 %) samo kronično pljučno bolezen, 36 (4,1 %) pa je imelo ≥ 2 stanja z večjim tveganjem. Imunogenost so ocenili z GMT OPA 1 mesec po cepljenju s cepivom CAPVAXIVE ali PPC23.

Cepivo CAPVAXIVE je izpolnilo vnaprej določeno statistično merilo neinferiornosti v primerjavi s PPC23 za 12 serotipov, vključenih v obe cepivi, kot je bilo ocenjeno z razmerjem GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23), pri čemer je bilo merilo neinferiornosti izpolnjeno, če je bila spodnja

meja 2-stranskega 95 % IZ > 0,5. Cepivo CAPVAXIVE je izpolnilo vnaprej določeno merilo superiornosti v primerjavi s PPC23 za 9 dodatnih serotipov v cepivu CAPVAXIVE, kot je bilo ocenjeno z razmerjem GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23), pri čemer je bilo statistično merilo superiornosti izpolnjeno, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ > 2,0 (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Za serotip specifične vrednosti GMT OPA pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do manj kot 18 let z večjim tveganjem za pnevmokokno bolezen (Protokol 013)

pnevmokokni serotip	cepivo CAPVAXIVE (N = 527)		PPC23 (N = 347)		razmerje GMT* (cepivo CAPVAXIVE/PPC23) (95 % IZ)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 skupnih serotipov [†]					
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 serotipov v cepivu 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)
navzkrižno reaktivni serotip					
15B	483	18 395,6	307	4863,4	3,78 (3,03; 4,73)

* Vrednosti GMT, razmerje GMT in 95 % IZ so bili ocenjeni z modelom zamejene longitudinalne analize podatkov.

[†] Zaključek o neinferiornosti za skupne serotipe je temeljil na tem, da je spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23) > 0,5.

[‡] Zaključek o superiornosti za dodatne serotipe v cepivu CAPVAXIVE v primerjavi s PPC23 je temeljil na tem, da je spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo CAPVAXIVE/PPC23) > 2,0.

N = število randomiziranih in cepljenih oseb; n = število oseb, vključenih v analizo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid (NaCl)
histidin
polisorbat 20 (E432)
klorovodikova kislina (HCl; za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo CAPVAXIVE morate injicirati čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Podatki o stabilnosti kažejo, da je cepivo CAPVAXIVE pri temperaturah do 25 °C stabilno 96 ur. Ob koncu tega obdobja je treba cepivo CAPVAXIVE uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot smernica zdravstvenim delavcem le v primeru prehodnih nihanj temperature .

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml raztopine v enoodmerni napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (iz bromobutilne gume) in pokrovčkom konice (iz stiren-butadienske gume ali izopren-bromobutilne gume)

Velikosti pakiranja: 1 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg, bodisi brez igel, z 1 ločeno iglo ali z 2 ločenima iglama na injekcijsko brizgo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

- Cepivo je treba uporabiti tako, kot je dobavljeno.
- Pred injiciranjem raztopino vizualno preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če so v cepivu prisotni delci in/ali je spremenjena barva, ga zavrzite.
- Iglo z Luer-lock nastavkom namestite tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena na brizgi.
- Cepivo CAPVAXIVE je treba injicirati samo intramuskularno. To cepivo je treba, če je le mogoče, dati v deltoidno mišico nadlakti, pri čemer je treba paziti, da ga ne injiciramo v živce ali krvne žile ali v njihovo bližino.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. marec 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca bioloških učinkovin

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
Cork,
T12 RD82
Irska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA – napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA

CAPVAXIVE raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (21-valentno)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje 4 µg pnevmokoknega polisaharida za serotipe 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, de-O-acetilirani tip 15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F in 35B, konjugiranega na nosilno beljakovino CRM₁₉₇.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: NaCl, histidin, E432, HCl, voda za injekcije.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) brez igle

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 1 igla

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 2 igli

10 napolnjenih injekcijskih brizg (vsaka po 0,5 ml) brez igel

10 napolnjenih injekcijskih brizg (vsaka po 0,5 ml) + 10 igel

10 napolnjenih injekcijskih brizg (vsaka po 0,5 ml) + 20 igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1913/001 - pakiranje po 1 brez igle

EU/1/25/1913/002 - pakiranje po 1 + 1 igla

EU/1/25/1913/003 - pakiranje po 1 + 2 igli

EU/1/25/1913/004 - pakiranje po 10 brez igel

EU/1/25/1913/005 - pakiranje po 10 + 10 igel

EU/1/25/1913/006 - pakiranje po 10 + 20 igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA – napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CAPVAXIVE
raztopina za injiciranje injekcija
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek (0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

MSD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

CAPVAXIVE raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (21-valentno)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam oziroma vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če pri sebi oziroma svojem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo CAPVAXIVE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo CAPVAXIVE
3. Kako se daje cepivo CAPVAXIVE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva CAPVAXIVE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo CAPVAXIVE in za kaj ga uporabljamo

Cepivo CAPVAXIVE je cepivo proti pnevmokokom, ki ga uporabljamo:

- **pri osebah, starih 18 let ali več,**
- **pri otrocih in mladostnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let,** ki so predhodno prejeli vsa redna cepljenja proti pnevmokokom za otroke.

To cepivo pomaga zaščititi pred boleznimi, ki jih povzroča bakterija, imenovana *Streptococcus pneumoniae* ali pnevmokok. Te bolezni vključujejo: okužbo pljuč (pljučnico), vnetje ovojnic možganov in hrbtenjače (meningitis) ter okužbo krvi (bakteriemijo).

Deluje tako, da telesu pomaga tvoriti lastna protitelesa, ki vas ali vašega otroka ščitijo pred temi boleznimi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo CAPVAXIVE

Cepiva CAPVAXIVE ne smete prejeti

- če ste vi ali vaš otrok alergični na učinkovine, vključno z davičnim toksoidom, ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vi ali vaš otrok prejmete cepivo CAPVAXIVE, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate vi ali vaš otrok zelo zvišano telesno temperaturo ali hudo okužbo. V teh primerih bo cepljenje morda treba odložiti, dokler vi ali vaš otrok ne okreva(te). Majhno zvišanje telesne temperature ali blaga okužba (na primer prehlad) pa nista razlog za odložitev cepljenja.

- imate vi ali vaš otrok kakšne težave s krvavitvami, se vam/mu zlahka pojavijo podplutbe ali jemlje(te) zdravila za preprečevanje krvnih strdkov.
- vi ali vaš otrok občutite tesnobo, povezano z injkcijami, ali pa ste vi ali vaš otrok kdaj po injkciranju omedleli.
- imate vi ali vaš otrok oslabilen imunski sistem (kar pomeni, da je telo manj sposobno premagovati okužbe) ali če vi ali vaš otrok jemljete določena zdravila, ki lahko oslabijo imunski sistem.

Tako kot velja za vsa cepiva, tudi cepivo CAPVAXIVE morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Otroci

Cepiva CAPVAXIVE niso preučevali pri otrocih, mlajših od 2 let.

Druga zdravila/cepiva in cepivo CAPVAXIVE

Cepivo CAPVAXIVE se lahko daje odraslim hkrati s cepivom proti gripi (inaktivirano cepivo proti gripi).

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če:

- vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- ste vi ali vaš otrok pred kratkim prejeli ali nameravate prejeti katero koli drugo cepivo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete to cepivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo CAPVAXIVE nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4 "Možni neželeni učinki", začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Cepivo CAPVAXIVE vsebuje natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Cepivo CAPVAXIVE vsebuje polisorbata 20

To cepivo vsebuje 0,5 mg polisorbata 20 v enem 0,5-mililitrskem odmerku raztopine za injkciranje. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako se daje cepivo CAPVAXIVE

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok že kdaj prejeli cepivo proti pnevmokokom.

Vi ali vaš otrok boste prejeli 1 injkcijo (en 0,5-mililitrski odmerek).

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra bodo cepivo injkcirali v mišico na nadlakti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva CAPVAXIVE, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo CAPVAXIVE neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

Resni neželeni učinki

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 oseb):

Cepivo CAPVAXIVE lahko povzroči alergijske (preobčutljivostne) reakcije, vključno s čezmernim krčenjem mišic dihalnih poti, kar povzroča oteženo dihanje (bronhospazem). Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas ali vašem otroku pojavijo simptomi alergijske reakcije, med katerimi so lahko:

- piskajoče ali težko dihanje
- oteklost obraza, ustnic ali jezika
- koprivnica
- izpuščaj

Drugi neželeni učinki

Po uporabi cepiva CAPVAXIVE pri odraslih se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- glavoboli
- bolečina na mestu injiciranja
- utrujenost

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- bolečine v mišicah (zelo pogoste pri osebah, starih od 18 do 49 let)
- pordelost ali oteklina na mestu injiciranja (zelo pogosti pri osebah, starih od 18 do 49 let)
- zvišana telesna temperatura

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- otekanje bezgavk
- omotica
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- driska
- bruhanje
- bolečine v sklepih
- srbenje na mestu injiciranja
- mrzlica
- podplutba na mestu injiciranja

Po uporabi cepiva CAPVAXIVE pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- razdražljivost
- glavoboli
- bolečina na mestu injiciranja
- utrujenost
- pordelost ali oteklina na mestu injiciranja
- občutek bolezni, nelagodje ali slabo počutje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- zaspanost
- koprivnica
- bolečine v mišicah
- bolečine v sklepih
- zvišana telesna temperatura

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- omedlevica

Ti neželeni učinki so na splošno blagi ali zmerni in kratkotrajni.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva CAPVAXIVE

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki injekcijske brizge poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo CAPVAXIVE je treba injicirati čim prej po tem, ko se ga vzame iz hladilnika. V okoliščinah, ko pa je cepivo CAPVAXIVE začasno shranjeno izven hladilnika, je pri temperaturah do 25 °C stabilno 96 ur. Ob koncu tega obdobja je treba cepivo CAPVAXIVE uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot smernica zdravstvenim delavcem le v primeru prehodnih nihanj temperature.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo CAPVAXIVE

Učinkovine so:

- polisaharidi pnevmokokov tipov 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, de-O-acetiliranega tipa 15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F in 35B (po 4 mikrogrami za vsak tip).

Vsak od polisaharidov je vezan na nosilno beljakovino (CRM₁₉₇). Polisaharidi in nosilna beljakovina niso živi ter ne povzročajo bolezni.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 65 mikrogramov nosilne beljakovine.

Druge sestavine so natrijev klorid (NaCl), histidin, polisorbit 20 (E432), klorovodikova kislina (HCl; za uravnavanje pH) in voda za injekcije. Za več informacij o polisorbitu 20 (E432) glejte poglavje 2.

Izgled cepiva CAPVAXIVE in vsebina pakiranja

Cepivo CAPVAXIVE je brezbarvna, bistra do opalescentna raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi z enkratnim odmerkom (0,5 ml). Cepivo CAPVAXIVE je na voljo v pakiranjih po 1 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg, bodisi brez igel, z 1 ločeno iglo ali z 2 ločenima iglama.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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 Α.Φ.Ε.Ε.
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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@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

Ireland

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Cepivo je treba uporabiti tako, kot je dobavljeno.
- Pred injiciranjem raztopino vizualno preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če so v cepivu prisotni delci in/ali je spremenjena barva, ga zavrzite.
- Iglo z Luer-lock nastavkom namestite tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena na brizgi.
- Cepivo CAPVAXIVE je treba injicirati samo intramuskularno. To cepivo je treba, če je le mogoče, dati v deltoidno mišico nadlakti, pri čemer je treba paziti, da ga ne injiciramo v živce ali krvne žile ali v njihovo bližino.

Cepivo CAPVAXIVE se lahko pri odraslih daje sočasno s štirivalentnim cepivom proti gripi (z delci virionov, inaktivirano). Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.