

**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 zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Prevenar 20 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (20-valentno, adsorbirano)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

|                                                     |        |
|-----------------------------------------------------|--------|
| pnevmokokni polisaharid serotipa 1 <sup>1,2</sup>   | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 3 <sup>1,2</sup>   | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 4 <sup>1,2</sup>   | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 5 <sup>1,2</sup>   | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 6A <sup>1,2</sup>  | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 6B <sup>1,2</sup>  | 4,4 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 7F <sup>1,2</sup>  | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 8 <sup>1,2</sup>   | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 9V <sup>1,2</sup>  | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 10A <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 11A <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 12F <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 14 <sup>1,2</sup>  | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 15B <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 18C <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 19A <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 19F <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 22F <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 23F <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |
| pnevmokokni polisaharid serotipa 33F <sup>1,2</sup> | 2,2 µg |

<sup>1</sup>konjugiran na nosilno beljakovino CRM<sub>197</sub> (približno 51 µg na odmerek)

<sup>2</sup>adsorbiran na aluminijev fosfat (0,125 mg aluminija na odmerek)

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Cepivo Prevenar 20 v enem 0,5 ml odmerku vsebuje 0,1 mg polisorbata 80, kar je enako 0,2 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje  
Cepivo je homogena, bela suspenzija.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivne bolezni, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 6 tednov do manj kot 18 let.

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivne bolezni in pljučnice, ki ju povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri posameznikih, starih 18 let ali več.

Za informacije o zaščiti pred posameznimi pnevmokoknimi serotipi glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Cepivo Prevenar 20 je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Priporočljivo je, da dojenčki, ki so prejeli prvi odmerek cepiva Prevenar 20, cepljenje dokončajo s cepivom Prevenar 20.

| <b>Shema cepljenja pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 tednov do 15 mesecev</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Cepljenje s 4 odmerki (osnovna shema s 3 odmerki, ki ji sledi poživitveni odmerek)</i> | Osnovno cepljenje dojenčkov sestavljajo 3 odmerki, vsak po 0,5 ml, pri čemer prvi odmerek običajno damo v starosti 2 mesecev, med odmerki pa morajo miniti vsaj 4 tedni. Prvi odmerek lahko damo že v starosti 6 tednov. Četrty (poživitveni) odmerek je priporočljiv pri starosti od 11 do 15 mesecev (glejte poglavje 5.1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Shema cepljenja pri posameznikih, starih 18 let in več</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Posamezniki, stari 18 let in več</i>                                                   | <p>Posameznikom, starih 18 let in več, je treba cepivo Prevenar 20 dati v obliki enkratnega odmerka.</p> <p>Potrebe po ponovnem cepljenju z dodatnim odmerkom cepiva Prevenar 20 niso dokazali.</p> <p>Podatkov o zaporednem cepljenju z drugimi pnevmokoknimi cepivi ali poživitvenim odmerkom za cepivo Prevenar 20 ni na voljo. Na podlagi kliničnih izkušenj s cepivom Prevenar 13 (konjugiranim pnevmokoknim cepivom, ki vsebuje 13 konjugatov polisaharidov, ki so prisotni tudi v cepivu Prevenar 20) moramo v primerih, ko je smiselna uporaba 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva (Pneumovax 23 [PPSV23 – 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine]), najprej dati cepivo Prevenar 20 (glejte poglavje 5.1).</p> |

### *Pediatrična populacija*

Podatkov za cepivo Prevenar 20 pri dojenčkih, starih manj kot 6 tednov, nedonošenčkih, starejših necepljenih ali delno cepljenih dojenčkih in otrocih ni oziroma so omejeni (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Priporočila za odmerjanje v nadaljevanju temeljijo predvsem na izkušnjah s cepivom Prevenar 13.

### *Dojenčki, stari manj kot 6 tednov*

Varnost in učinkovitost cepiva Prevenar 20 pri dojenčkih, starih manj kot 6 tednov, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### *Nedonošenčki (manj kot 37 tednov nosečnosti)*

Priporočena shema cepljenja s cepivom Prevenar 20 je sestavljena iz 4 odmerkov po 0,5 ml. Osnovno cepljenje dojenčkov sestavljajo 3 odmerki, pri čemer prvi odmerek običajno damo v starosti 2 mesecev, med odmerki pa morajo miniti vsaj 4 tedni. Prvi odmerek lahko damo že v starosti 6 tednov. Četrty (poživitveni) odmerek je priporočljiv pri starosti od 11 do 15 mesecev (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

*Necepljeni dojenčki, stari od 7 mesecev do manj kot 12 mesecev*

Dva odmerka po 0,5 ml, med odmerkoma pa morajo miniti vsaj 4 tedni. Tretji odmerek je priporočljiv v drugem letu življenja.

*Necepljeni otroci, stari od 12 mesecev do manj kot 24 mesecev*

Dva odmerka po 0,5 ml, med odmerkoma pa mora miniti vsaj 8 tednov.

*Necepljeni otroci, stari od 2 leti do manj kot 5 let*

En enkratni odmerek po 0,5 ml.

*Otroci, stari od 15 mesecev do manj kot 5 let, predhodno polno cepljeni s cepivom Prevenar 13*

En enkratni odmerek (0,5 ml), ki ga damo glede na vsak posamezni primer v skladu z uradnimi priporočili za sprožitev imunskih odzivov na dodatne serotipe.

Če je otrok prejel cepivo Prevenar 13, mora pred uporabo cepiva Prevenar 20 miniti vsaj 8 tednov (glejte poglavje 5.1).

*Otroci in mladostniki, stari od 5 let do manj kot 18 let, ne glede na predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13*

En enkratni odmerek (0,5 ml), ki ga damo glede na vsak posamezni primer v skladu z uradnimi priporočili.

Če je otrok prejel cepivo Prevenar 13, mora pred uporabo cepiva Prevenar 20 miniti vsaj 8 tednov (glejte poglavje 5.1).

*Posebne populacije*

Podatkov o uporabi cepiva Prevenar 20 pri posebnih populacijah ni.

Na voljo so izkušnje iz kliničnih študij s cepivom Prevenar 13 (konjugiranim pnevmokoknim cepivom, ki vsebuje 13 konjugatov polisaharidov, ki so prisotni tudi v cepivu Prevenar 20) pri otrocih in odraslih z velikim tveganjem za pnevmokokno okužbo, vključno z imunsko oslabljenimi otroki in odraslimi, ki imajo okužbo s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV – human immunodeficiency virus) ali pri katerih so opravili presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), ter otroki s srpastocelično anemijo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Na podlagi teh podatkov so priporočili naslednje odmerjanje za cepivo Prevenar 13:

- Posameznikom z velikim tveganjem za pnevmokokno okužbo (npr. posameznikom s srpastocelično anemijo ali okužbo z virusom HIV), vključno s tistimi, ki so bili predhodno cepljeni z 1 ali več odmerki PPSV23, so priporočili cepljenje z vsaj 1 odmerkom cepiva Prevenar 13.
- Pri posameznikih, pri katerih so opravili PKMC, je priporočena shema cepljenja s cepivom Prevenar 13 zajemala 4 odmerke po 0,5 ml. Osnovna shema je zajemala 3 odmerke; prvi odmerek so dali od 3 do 6 mesecev po PKMC, med odmerki pa je moralo biti najmanj 4 tedne

razmika. Poživitveni odmerek so priporočili 6 mesecev po tretjem odmerku (glejte poglavje 5.1).

Pri vodenju cepljenja s cepivom Prevenar 20 pri populaciji z velikim tveganjem lahko razmislimo o priporočenem odmerjanju cepiva Prevenar 13. Za informacije o odzivih na pnevmokokna cepiva pri imunsko oslabljenih posameznikih glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1.

#### Način uporabe

Samo za intramuskularno uporabo.

Cepivo (0,5 ml) je treba injicirati intramuskularno. Pri dojenčkih je najprimernejše mesto za injiciranje anterolateralni predel stegna (mišica *vastus lateralis*), pri otrocih in odraslih pa deltoidna mišica nadlakti. Pri dajanju cepiva Prevenar 20 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, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali davični toksoid.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Cepiva Prevenar 20 ne smemo injicirati intravaskularno.

#### Sledljivost

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

#### Preobčutljivost

Tako kot pri vseh cepivih za injiciranje morata biti vedno na voljo takojšnje ustrezno zdravljenje in zdravniški nadzor za primer redke anafilaktične reakcije po dajanju cepiva.

#### Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri posameznikih, ki imajo hudo akutno vročinsko bolezen. Po drugi strani prisotnost blažje okužbe, kot je prehlad, ne sme biti razlog za odložitev cepljenja.

#### Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Cepivo je treba uporabljati previdno pri posameznikih s trombocitopenijo ali motnjo strjevanja krvi, saj se po intramuskularnem dajanju cepiva lahko pojavi krvavitev.

Pred intramuskularnim dajanjem kateregakoli cepiva je treba pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi skrbno oceniti tveganje za krvavitev in v primeru, da morebitna korist nedvomno odtehta tveganja, razmisliti o subkutanem dajanju.

#### Zaščita pred pnevmokokno boleznijo

Cepivo Prevenar 20 lahko ščiti le pred serotipi *Streptococcus pneumoniae*, ki so vključeni v cepivo, in ne nudi zaščite pred drugimi mikroorganizmi, ki povzročajo invazivno bolezen, pljučnico ali vnetje srednjega ušesa. Tako kot katerokoli drugo cepivo tudi cepivo Prevenar 20 pred invazivno pnevmokokno boleznijo (IPB), pljučnico ali vnetjem srednjega ušesa morda ne bo zaščitilo vseh

posameznikov, ki ga bodo prejeli. Za najnovejše epidemiološke podatke v vaši državi se obrnite na ustrezno nacionalno organizacijo.

#### Imunsko oslabljeni posamezniki

Podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Prevenar 20 pri posameznikih iz skupin z oslabljenim imunskim sistemom niso na voljo. Potrebo po cepljenju je treba pretehtati pri vsakem posamezniku posebej.

Glede na izkušnje s pnevmokoknimi cepivi so pri nekaterih posameznikih s spremenjeno imunokompetenco lahko imunski odzivi na cepivo Prevenar 20 zmanjšani.

Pri posameznikih z zmanjšanim imunskim odzivom zaradi uporabe zdravil za zaviranje imunskega odziva, genske napake, okužbe z virusom HIV ali drugih vzrokov lahko pride do zmanjšane odziva protiteles na aktivno imunizacijo. Klinični pomen tega ni znan.

Podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Prevenar 13 (konjugiranega pnevmokoknega cepiva, ki vsebuje 13 konjugatov polisaharidov, ki so prisotni tudi v cepivu Prevenar 20) so na voljo za posameznike z okužbo z virusom HIV, srpastocelično anemijo ali PKMC (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Cepivo Prevenar 20 je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Pri odraslih so bila v vseh preučevanih starostnih skupinah izpolnjena formalna merila neinferiornosti, čeprav so pri uporabi cepiva Prevenar 20 opazili številčno manjše vrednosti geometrične sredine titrov (GMT – geometric mean titre) za večino serotipov v primerjavi s cepivom Prevenar 13 (glejte poglavje 5.1). Pri otrocih so pri vseh skupnih serotipih v primerjavi s cepivom Prevenar 13 opazili številčno manjše vrednosti geometrične sredine koncentracij (GMC – geometric mean concentration) imunoglobulinov G (IgG) (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen teh ugotovitev za imunsko oslABLJENE posameznike ni znan.

#### Pediatrična populacija

Pri osnovnem cepljenju veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkov (rojenih v 28. tednu nosečnosti ali prej), še posebej tistih z nezrelostjo dihal v anamnezi, je treba upoštevati možnost pojava apneje in potrebo po 48-urnem do 72-urnem spremljanju pljučne funkcije. Ker je korist cepljenja pri tej skupini dojenčkov velika, cepljenja ne smemo izpustiti ali odložiti.

#### Pomožne snovi

To cepivo vsebuje polisorbat 80 (glejte poglavje 2). Polisorbat 80 lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

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

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

Cepiva Prevenar 20 ne smemo mešati z drugimi cepivi/zdravili v isti injekcijski brizgi.

#### Pediatrična populacija

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 tednov do manj kot 5 let, lahko cepivo Prevenar 20 damo skupaj s katerikoli od naslednjih antigenov, bodisi v obliki monovalentnih ali kombiniranih cepiv: s cepivom proti davici, tetanusu, z acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju, s cepivom proti hepatitisu B, s cepivom proti *Haemophilus influenzae* tipa b, z inaktiviranim cepivom proti poliomielitisu, s cepivom

proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam. V kliničnih preskušanjih so dovolili sočasno dajanje cepiv proti rotavirusom skupaj s cepivom Prevenar 20 in niso opazili nobenih težav z varnostjo.

#### Posamezniki, stari 18 let in več

Cepivo Prevenar 20 lahko dajemo sočasno s cepivom proti sezonski gripi (štirivalentno cepivo proti gripi; s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom). Pri preskušancih z osnovnimi boleznimi, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav življenjsko ogrožajoče pnevmokokne bolezni, lahko razmislimo o ločenem dajanju štirivalentnega cepiva proti gripi in cepiva Prevenar 20 (npr. v razmiku približno 4 tednov). V dvojno slepi randomizirani študiji (B7471004) pri odraslih, starih 65 let in več, je bil imunski odziv formalno neinferioren, vendar so opazili številčno manjše vrednosti titrov pri vseh pnevmokoknih serotipih, ki jih vsebuje cepivo Prevenar 20, kadar so ga dali sočasno s cepivom proti sezonski gripi (štirivalentno cepivo proti gripi; s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom), v primerjavi s samostojno danim cepivom Prevenar 20. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Cepivo Prevenar 20 lahko dajemo sočasno z mRNK cepivom proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi).

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Prevenar 20 z drugimi cepivi ni.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva Prevenar 20 pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

O dajanju cepiva Prevenar 20 med nosečnostjo lahko razmislimo le, če morebitne koristi odtehtajo vsa morebitna tveganja za mater in plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se cepivo Prevenar 20 izloča v materino mleko.

#### Plodnost

Podatki o učinku cepiva Prevenar 20 na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost pri samicah (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Cepivo Prevenar 20 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

##### *Pediatrska populacija*

Varnost cepiva Prevenar 20 so ocenjevali pri 5987 udeležencih, starih od 6 tednov do manj kot 18 let, v 5 kliničnih preskušanjih (enem preskušanju 2. faze in štirih preskušanjih 3. faze), 4 randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino nadzorovanih kliničnih preskušanjih in 1 kliničnem preskušanju z eno

skupino; 3664 udeležencev je prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Prevenar 20, 2323 udeležencev pa je prejelo cepivo Prevenar 13 (kontrolno cepivo).

#### *Udeleženci, stari od 6 tednov do manj kot 15 mesecev*

Klinična preskušanja so izvedli pri zdravih dojenčkih, starih od 6 tednov do manj kot 15 mesecev, po shemi s 3 odmerki ali shemi s 4 odmerki (glejte poglavje 5.1). V teh preskušanjih pri dojenčkih je 5156 udeležencev prejelo vsaj 1 odmerek cepiva: 2833 jih je prejelo cepivo Prevenar 20 in 2323 cepivo Prevenar 13. Skupaj je približno 90 % udeležencev v vsaki skupini prejelo vse odmerke, do odmerka za malčke, določenega za študijo. V vseh študijah so po vsakem odmerku zbirali podatke o lokalnih reakcijah in sistemskih neželenih učinkih, podatke o neželenih učinkih pa so v vseh študijah zbirali od prvega odmerka do vključno 1. meseca po zadnjem cepljenju dojenčkov in od odmerka za malčke do vključno 1. meseca po odmerku za malčke. Resne neželene učinke so v preskušanju 3. faze B7471012 (študija 1012) ocenjevali do vključno 1. meseca po zadnjem odmerku, v preskušanjih 3. faze (študiji 1011, 1013) in preskušanju 2. faze (študija 1003) pa do vključno 6. meseca po zadnjem odmerku.

Kadar so cepivo Prevenar 20 dali po shemi s 3 odmerki ali 4 odmerki, so ga udeleženci dobro prenašali, z majhno pojavnostjo hudih lokalnih reakcij in sistemskih neželenih učinkov v študijskih populacijah dojenčkov, večina reakcij pa je izzvenela v 1 do 3 dneh. Odstotki udeležencev z lokalnimi reakcijami in sistemskimi neželenimi učinki po prejetju cepiva Prevenar 20 so bili na splošno podobni kot pri cepivu Prevenar 13. Lokalne reakcije in sistemski neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali po kateremkoli odmerku cepiva Prevenar 20, so bili razdražljivost, zaspanost in bolečina na mestu injiciranja. V teh študijah so cepivo Prevenar 20 dali sočasno oziroma ga je bilo dovoljeno dati sočasno z določenimi rutinskimi pediatričnimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

Študija 1012 je bilo ključno, dvojno slepo, randomizirano, z učinkovino nadzorovano preskušanje 3. faze, v katerem je 601 zdrav dojenček prejel cepivo Prevenar 20 po shemi s 3 odmerki. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (> 10 %) po kateremkoli odmerku cepiva Prevenar 20, so bili razdražljivost (od 71,0 % do 71,9 %), zaspanost/podaljšan čas spanja (od 50,9 % do 61,2 %), bolečina na mestu injiciranja (od 22,8 % do 42,4 %), pomanjkanje apetita (od 24,7 % do 39,3 %), rdečina na mestu injiciranja (od 25,3 % do 36,9 %), otekanje na mestu injiciranja (od 21,4 % do 29,8 %) in zvišana telesna temperatura  $\geq 38,0$  °C (od 8,9 % do 24,3 %). Večina neželenih učinkov se je pojavila v 1 do 2 dneh po cepljenju in je bila blagih ali zmernih ter kratkotrajnih (od 1 do 2 dni).

Študije 1011, 1013 in 1003 so bila dvojno slepa, randomizirana, z učinkovino nadzorovana preskušanja, ki so vključevala 2232 zdravih dojenčkov, cepljenih s cepivom Prevenar 20 po shemi s 4 odmerki. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (> 10 %) in so jih opazili po kateremkoli odmerku cepiva Prevenar 20 pri dojenčkih, so bili razdražljivost (od 58,5 % do 70,6 %), zaspanost/podaljšan čas spanja (od 37,7 % do 66,2 %), bolečina na mestu injiciranja (od 32,8 % do 45,5 %), pomanjkanje apetita (od 23,0 % do 26,4 %), rdečina na mestu injiciranja (od 22,6 % do 24,5 %) in otekanje na mestu injiciranja (od 15,1 % do 17,6 %). Večina neželenih učinkov po cepljenju je bila blagih ali zmernih in večina učinkov je izzvenela v 1 do 3 dneh. O hudih neželenih učinkih so poročali redko.

V študiji 1013 je bila pogostnost lokalnih reakcij in sistemskih neželenih učinkov v podskupini nedonošenčkov (111 dojenčkov, rojenih po 34 do manj kot 37 tednih nosečnosti) podobna ali manjša kot pri donošenih dojenčkih v študiji. V podskupini nedonošenčkov je bila pogostnost vseh lokalnih reakcij, o katerih so poročali v skupini s cepivom Prevenar 20, od 31,7 % do 55,3 %, pogostnost sistemskih neželenih učinkov v skupini s cepivom Prevenar 20 pa od 65,0 % do 85,5 %.

#### *Udeleženci, stari od 15 mesecev do manj kot 18 let*

V preskušanju 3. faze B7471014 (študija 1014) je 831 udeležencev, starih od 15 mesecev do manj kot 18 let, prejelo enkratni odmerek cepiva Prevenar 20 v 4 starostnih skupinah (209 udeležencev, starih od 15 do manj kot 24 mesecev; 216 udeležencev, starih od 2 leti do manj kot 5 let; 201 udeleženec,

star od 5 let do manj kot 10 let; in 205 udeležencev, starih od 10 let do manj kot 18 let). Udeleženci, stari manj kot 5 let, so prejeli vsaj 3 predhodne odmerke cepiva Prevenar 13.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (> 10 %) pri udeležencih, starih manj kot 2 leti, in ki so jih opazili po kateremkoli odmerku cepiva Prevenar 20, so bili razdražljivost (61,8 %), bolečina na mestu injiciranja (52,5 %), zaspanost/podaljšan čas spanja (41,7 %), rdečina na mestu injiciranja (37,7 %), pomanjkanje apetita (25,0 %), otekanje na mestu injiciranja (22,1 %) in zvišana telesna temperatura  $\geq 38,0$  °C (11,8 %). Pri udeležencih, starih 2 leti in več, so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, bolečina na mestu injiciranja (od 66,0 % do 82,9 %), bolečine v mišicah (od 26,5 % do 48,3 %), rdečina na mestu injiciranja (od 15,1 % do 39,1 %), utrujenost (od 27,8 % do 37,2 %), glavobol (od 5,6 % do 29,3 %) in otekanje na mestu injiciranja (od 15,6 % do 27,1 %).

#### *Udeleženci, stari 18 let ali več*

Varnost cepiva Prevenar 20 so ocenjevali pri 4552 udeležencih, starih 18 let ali več, v 6 kliničnih preskušanjih (dveh 1. faze, enem 2. faze in treh 3. faze) in 2496 udeležencih v kontrolnih skupinah.

V preskušanjih 3. faze je cepivo Prevenar 20 prejelo 4263 udeležencev. Med njimi je bilo 1798 udeležencev, starih od 18 do vključno 49 let, 334 udeležencev, starih od 50 do vključno 59 let, in 2131 udeležencev, starih 60 let ali več (1138 jih je bilo starih 65 let ali več). Od udeležencev, ki so v preskušanjih 3. faze prejeli cepivo Prevenar 20, jih 3639 pred tem še ni prejelo pnevmokoknih cepiv, 253 jih je predhodno prejelo cepivo Pneumovax 23 (pnevmokokno polisaharidno cepivo [23-valentno]; PPSV23) (od  $\geq 1$  do  $\leq 5$  let pred vključitvijo v preskušanje), 246 jih je predhodno prejelo samo cepivo Prevenar 13 ( $\geq 6$  mesecev pred vključitvijo v preskušanje), 125 pa jih je predhodno prejelo cepivo Prevenar 13 in nato še PPSV23 (odmerek cepiva PPSV23  $\geq 1$  leto pred vključitvijo v preskušanje).

Pri udeležencih preskušanja 3. faze B7471007 (ključna študija 1007) so ocenjevali neželene učinke v obdobju 1 meseca po cepljenju in resne neželene učinke do vključno 6. meseca po cepljenju. V to študijo so vključili 447 udeležencev, starih od 18 do 49 let, 445 udeležencev, starih od 50 do 59 let, 1985 udeležencev, starih od 60 do 64 let, 624 udeležencev, starih od 65 do 69 let, 319 udeležencev, starih od 70 do 79 let, in 69 udeležencev, starih  $\geq 80$  let.

Pri udeležencih študije 1007 in preskušanja 3. faze B7471008 (študija konsistentnosti serij 1008), starih od 18 do 49 let, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki bolečina na mestu injiciranja (79,2 %), bolečine v mišicah (62,9 %), utrujenost (46,7 %), glavobol (36,7 %) in bolečina v sklepih (16,2 %). Pri udeležencih študije 1007, starih od 50 do 59 let, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki bolečina na mestu injiciranja (72,5 %), bolečine v mišicah (49,8 %), utrujenost (39,3 %), glavobol (32,3 %) in bolečina v sklepih (15,4 %). Pri udeležencih študije 1007, starih  $\geq 60$  let, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki bolečina na mestu injiciranja (55,4 %), bolečine v mišicah (39,1 %), utrujenost (30,2 %), glavobol (21,5 %) in bolečina v sklepih (12,6 %). Ti neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so izzveneli v nekaj dneh po cepljenju.

V študiji 3. faze B7471006 (študija 1006) so ocenjevali cepivo Prevenar 20 pri udeležencih, starih  $\geq 65$  let, z različnimi predhodnimi pnevmokoknimi statusi (predhodno cepljenje s PPSV23, predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13 ali predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13 in nato še PPSV23). V tej študiji so o najpogosteje poročanih neželenih učinkih pri udeležencih poročali s podobno pogostnostjo, kot je opisana pri udeležencih, starih  $\geq 60$  let v študiji 1007, z nekoliko večjo incidenco bolečine na mestu injiciranja (61,2 %) pri udeležencih, ki so predhodno prejeli cepivo Prevenar 13, in bolečine s sklepih (16,8 %) pri udeležencih, ki so predhodno prejeli cepivo Prevenar 13 in nato še PPSV23.

#### Preglednica neželenih učinkov

Preglednici neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj 2. faze pri dojenčkih, kliničnih preskušanj 3. faze pri pediatrični in odrasli populaciji ter izkušenj v obdobju trženja sta predstavljeni spodaj.

### Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj

Ker cepivo Prevenar 20 vsebuje istih 13 za serotip specifičnih konjugatov kapsularnih polisaharidov in iste pomožne snovi kot cepivo Prevenar 13, se neželeni učinki, ki so jih že ugotovili pri cepivu Prevenar 13, nanašajo tudi na cepivo Prevenar 20. V preglednici 1 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali v preskušanjih 2. faze pri dojenčkih in preskušanjih 3. faze pri pediatrični in odrasli populaciji, na podlagi največje pogostnosti med neželenimi učinki, lokalnimi reakcijami ali sistemskimi neželenimi učinki po cepljenju v skupini s cepivom Prevenar 20 ali v združenem naboru podatkov. Podatki iz kliničnih preskušanj pri dojenčkih odražajo podatke o cepivu Prevenar 20, ki so ga dali hkrati z drugimi rutinskimi otroškimi cepivi.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih po padajoči pogostnosti in resnosti. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj cepiva Prevenar 20**

| Organski sistem                | Neželeni učinki                                                               | Pogostnost                          |                                   |                           |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
|                                |                                                                               | dojenčki/otroci/mladostniki         |                                   | odrasli                   |
|                                |                                                                               | stari od 6 tednov do manj kot 5 let | stari od 5 let do manj kot 18 let |                           |
| Bolezni imunskega sistema      | preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom obraza, dispnejo, bronhospazmom | redki <sup>a</sup>                  | -                                 | občasni                   |
| Presnovne in prehranske motnje | pomanjkanje apetita                                                           | zelo pogosti                        | zelo pogosti <sup>a</sup>         | zelo pogosti <sup>a</sup> |
| Psihiatrične bolezni           | razdražljivost                                                                | zelo pogosti                        | zelo pogosti <sup>a</sup>         | -                         |
|                                | jok                                                                           | občasni <sup>a</sup>                | -                                 | -                         |
| Bolezni živčevja               | zaspanost/podaljšan čas spanja                                                | zelo pogosti                        | zelo pogosti <sup>a</sup>         | -                         |
|                                | epileptični napadi (vključno s febrilnimi konvulzijami)                       | občasni                             | -                                 | -                         |
|                                | epizoda hipotonije in zmanjšane odzivnosti                                    | redki <sup>a</sup>                  | -                                 | -                         |
|                                | nemiren spanec/skrajšan čas spanja                                            | zelo pogosti <sup>a</sup>           | zelo pogosti <sup>a</sup>         | -                         |
|                                | glavobol                                                                      | -                                   | zelo pogosti                      | zelo pogosti              |
| Bolezni prebavil               | diareja                                                                       | pogosti                             | pogosti <sup>a</sup>              | občasni <sup>b</sup>      |
|                                | navzea                                                                        | -                                   | -                                 | občasni                   |
|                                | bruhanje                                                                      | pogosti                             | pogosti <sup>a</sup>              | občasni <sup>b</sup>      |
| Bolezni kože in podkožja       | izpuščaj                                                                      | pogosti                             | pogosti <sup>a</sup>              | občasni <sup>b</sup>      |
|                                | angioedem                                                                     | -                                   | -                                 | občasni                   |
|                                | urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj                                    | občasni                             | občasni                           | -                         |

**Preglednica 1: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj cepiva Prevenar 20**

| Organski sistem                                       | Neželeni učinki                                                           | Pogostnost                                                                            |                                   |                           |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
|                                                       |                                                                           | dojenčki/otroci/mladostniki                                                           |                                   | odrasli                   |
|                                                       |                                                                           | stari od 6 tednov do manj kot 5 let                                                   | stari od 5 let do manj kot 18 let |                           |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | bolečine v mišicah                                                        | -                                                                                     | zelo pogosti                      | zelo pogosti              |
|                                                       | bolečina v sklepih                                                        | -                                                                                     | pogosti                           | zelo pogosti              |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | zvišana telesna temperatura (pireksija)                                   | zelo pogosti                                                                          | občasni                           | pogosti                   |
|                                                       | zvišana telesna temperatura nad 38,9 °C                                   | pogosti                                                                               | -                                 | -                         |
|                                                       | utrujenost                                                                | -                                                                                     | zelo pogosti                      | zelo pogosti              |
|                                                       | eritem na mestu cepljenja                                                 | zelo pogosti                                                                          | zelo pogosti                      | pogosti <sup>b</sup>      |
|                                                       | induracija/otekanje na mestu cepljenja                                    | zelo pogosti                                                                          | zelo pogosti                      | pogosti <sup>b</sup>      |
|                                                       | eritem ali induracija/otekanje na mestu cepljenja (> 2,0–7,0 cm)          | zelo pogosti (po odmerku za malčke in pri starejših otrocih [starih od 2 do < 5 let]) | -                                 | -                         |
|                                                       |                                                                           | pogosti (po shemi cepljenja za dojenčke)                                              | -                                 | -                         |
|                                                       | eritem ali induracija/otekanje na mestu cepljenja (> 7,0 cm)              | občasni                                                                               | -                                 | -                         |
|                                                       | bolečina/občutljivost na mestu cepljenja                                  | zelo pogosti                                                                          | zelo pogosti                      | zelo pogosti              |
|                                                       | bolečina/občutljivost na mestu cepljenja, ki povzroči omejeno gibanje uda | pogosti                                                                               | pogosti                           | zelo pogosti <sup>a</sup> |
|                                                       | pruritus na mestu cepljenja                                               | -                                                                                     | -                                 | občasni                   |
|                                                       | limfadenopatija                                                           | -                                                                                     | -                                 | občasni                   |
|                                                       | urtikarija na mestu cepljenja                                             | -                                                                                     | -                                 | občasni                   |
|                                                       | mrzlica                                                                   | -                                                                                     | -                                 | občasni <sup>b</sup>      |
|                                                       | preobčutljivost na mestu cepljenja                                        | redki <sup>c</sup>                                                                    | -                                 | -                         |

a. Te pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih s cepivom Prevenar 13, saj o teh neželenih učinkih niso poročali v preskušanjih s cepivom Prevenar 20 pri dojenčkih (2. in 3. faze), otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, in odraslih, starih 18 let in več (3. faze), zato je pogostnost neznana.

b. Neželeni učinek, o katerem so v kliničnih preskušanjih s cepivom Prevenar 13 pri odraslih poročali zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ).

c. Pri cepivu Prevenar 13 o teh neželenih učinkih niso poročali, vendar pa so v obdobju trženja cepiva Prevenar 13 poročali o urtikariji na mestu injiciranja, pruritusu na mestu injiciranja in dermatitisu na mestu injiciranja.

### *Varnost pri sočasnem dajanju cepiva pri odraslih*

Ko so cepivo Prevenar 20 dali odraslim, starim  $\geq 65$  let, skupaj s tretjim (poživitvenim) odmerkom mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi), je bil profil prenašanja na splošno podoben tistemu pri samostojno danem mRNK cepivu proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi). V varnostnem profilu je bilo nekaj razlik v primerjavi s samostojno danim cepivom Prevenar 20. V preskušanju 3. faze B7471026 (Študija 1026) so pri sočasnem dajanju poročali o pireksiji (13,0 %) in mrzlici (26,5 %) kot o "zelo pogostih". V skupini s sočasnim dajanjem so poročali tudi o 1 primeru omotice (0,5 %).

### *Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja*

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so spontano poročali med uporabo cepiva Prevenar 13 v obdobju trženja pri pediatrični in odrasli populaciji in ki bi se lahko pojavili tudi pri uporabi cepiva Prevenar 20. Izkušnje z varnostjo cepiva Prevenar 13 v obdobju trženja so pomembne za cepivo Prevenar 20, saj cepivo Prevenar 20 vsebuje vse sestavine (konjugate polisaharidov in pomožne snovi) cepiva Prevenar 13. O teh dogodkih so poročali prostovoljno iz populacije neznane velikosti. Zato ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali za vse učinke dokazati vzročne povezave z izpostavljenostjo cepivu.

#### **Preglednica 2. Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja cepiva Prevenar 13**

| <b>Organski sistem</b>                          | <b>Neznana pogostnost</b>                                                                 |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema            | limfadenopatija, omejena na mesto cepljenja                                               |
| Bolezni imunskega sistema                       | anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno s šokom                                   |
| Bolezni kože in podkožja                        | angioedem, multififormni eritem                                                           |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | dermatitis na mestu cepljenja, urtikarija na mestu cepljenja, pruritus na mestu cepljenja |

O učinkih so spontano poročali iz izkušenj v obdobju trženja cepiva Prevenar 13, zato pogostnosti iz razpoložljivih podatkov za cepivo Prevenar 20 ni bilo mogoče oceniti in velja za neznano.

### Dodatne informacije glede posebnih populacij v študijah s cepivom Prevenar 13

Pri udeležencih, starih od 6 do  $< 18$  let, z okužbo z virusom HIV je pogostnost neželenih učinkov iz preglednice 1 podobna, razen zvišane telesne temperature (od 11 % do 19 %), bolečine v sklepih (od 24 % do 42 %) in bruhanja (od 8 % do 18 %), ki so bili zelo pogosti. Pri udeležencih, starih  $\geq 18$  let, z okužbo z virusom HIV je pogostnost neželenih učinkov iz preglednice 1 podobna, razen pireksije (od 5 % do 18 %) in bruhanja (od 8 % do 12 %), ki sta bila zelo pogosta, ter navzee (od  $< 1$  % do 3 %), ki je bila pogosta.

Pri udeležencih s PKMC, starih od 2 do  $< 18$  let, je pogostnost neželenih učinkov iz preglednice 1 podobna, razen bolečine na mestu cepljenja, ki povzroči omejeno gibanje uda (od 5 % do 15 %), bruhanja (od 6 % do 21 %), diareje (od 15 % do 32 %) in bolečine v sklepih (od 25 % do 32 %), ki so bili zelo pogosti. Pri udeležencih, starih  $\geq 18$  let, s PKMC je pogostnost neželenih učinkov iz preglednice 1 podobna, razen pireksije (od 4 % do 15 %), bruhanja (od 6 % do 21 %) in diareje (od 25 % do 36 %), ki so bili zelo pogosti.

Pri udeležencih s srpastocelično anemijo, starih od 6 do  $< 18$  let, je pogostnost neželenih učinkov iz preglednice 1 podobna, razen bolečine na mestu cepljenja, ki povzroči omejeno gibanje uda (od 11 % do 16 %), zvišane telesne temperature (od 21 % do 22 %), bruhanja (od 13 % do 15 %), diareje (od 13 % do 25 %) in bolečine v sklepih (od 40 % do 45 %), ki so bili zelo pogosti.

### 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 kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje cepiva Prevenar 20 je malo verjetno, ker je na voljo v obliki napolnjene injekcijske brizge.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

##### Mehanizem delovanja

Cepivo Prevenar 20 vsebuje 20 pnevmokoknih kapsularnih polisaharidov, konjugiranih na nosilno beljakovino CRM<sub>197</sub>, ki spremeni imunski odziv na polisaharid iz odziva, neodvisnega od celic T, v odziv, odvisen od celic T. Od celic T odvisen odziv povzroči močnejši odziv protiteles in inducira funkcionalna protitelesa (povezana z opsonizacijo, fagocitozo in uničenjem pnevmokokov) za zaščito pred pnevmokokno boleznijo, kot tudi nastanek spominskih celic B, kar omogoči anamnestični (poživitveni) odziv ob ponovni izpostavljenosti bakteriji.

Imunske odzive lahko pri otrocih in odraslih po naravni izpostavljenosti *Streptococcus pneumoniae* ali po cepljenju proti pnevmokokom določimo z merjenjem odziva IgG ali opsonofagocitne aktivnosti (OPA). Z OPA merimo aktivnost funkcionalnih protiteles in velja za pomembno nadomestno imunološko merilo zaščite pred pnevmokokno boleznijo pri odraslih. Za klinično oceno konjugiranih pnevmokoknih cepiv pri otrocih uporabljamo več meril imunogenosti, vključno z deležem cepljenih otrok, ki dosežejo raven protiteles IgG, specifičnih za serotip, ki ustreza  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  z uporabo encimskega imunskega testa (ELISA – enzyme linked immunosorbent assay) Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) oziroma vrednosti, specifični za enakovreden preskus. Imunskih odzivov, specifičnih za serotip, ki so povezani s posameznikovo zaščito pred pnevmokokno boleznijo, niso jasno opredelili.

##### Klinična učinkovitost

Študij učinkovitosti s cepivom Prevenar 20 niso izvedli.

##### Podatki o imunogenosti

##### *Klinična preskušanja cepiva Prevenar 20 pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih*

Imunogenost so ocenili na podlagi stopenj odziva IgG, specifičnih za serotip (delež udeležencev, ki je dosegel raven IgG, specifičnih za serotip,  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  oziroma vrednost, specifično za enakovreden preskus), in GMC IgG 1 mesec po osnovni shemi cepljenja in 1 mesec po odmerku za malčke. Tudi GMT OPA so izmerili 1 mesec po osnovni shemi cepljenja in po odmerku za malčke. Vnaprej opredeljena koncentracija, ki ustreza  $0,35 \mu\text{g/ml}$  pri testu ELISA SZO (ali mejni vrednosti, specifični za enakovreden preskus), velja samo na ravni populacije in je ne moremo uporabiti za napovedovanje posameznikove ali za serotip specifične zaščite pred IPB. Povezave z zaščito pred pljučnico in akutnim vnetjem srednjega ušesa ni.

Imunogenost cepiva Prevenar 20 po shemi s 3 odmerki in shemi s 4 odmerki pri dojenčkih so ocenjevali v dveh kliničnih preskušanjih 3. faze (študija 1011, študija 1012) in enem kliničnem preskušanju 2. faze (študija 1003). Imunogenost enkratnega poživitvenega odmerka oziroma 2 odmerkov cepiva Prevenar 20 so ocenjevali v enem preskušanju 3. faze študije B7471027 (študija 1027) pri malčkih, starih od 12 mesecev do manj kot 24 mesecev, ki so predhodno prejeli

2 odmerka cepiva Prevenar 13 za dojenčke. Enkratni odmerek cepiva Prevenar 20 so ocenjevali v enem preskušanju 3. faze (študija 1014) pri otrocih, starih od 15 mesecev do manj kot 18 let.

#### *Imunski odzivi po 3 in 4 odmerkih pri cepljenju s 4 odmerki pri dojenčkih*

V študiji 1011, ki so jo izvedli v ZDA in Portoriku, so 1991 zdravih dojenčkov, ki so bili v času pridobitve soglasja stari 2 meseca (od  $\geq 42$  do  $\leq 98$  dni) in rojeni v  $> 36$ . tednu nosečnosti, randomizirali (1 : 1) in cepili s cepivom Prevenar 20 ali cepivom Prevenar 13 v starosti približno 2, 4, 6 in od 12 do 15 mesecev. Udeleženci so prejeli tudi druga pediatrična cepiva, vključno s kombiniranim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju (acelularno), hepatitisu B (rDNK), poliomielitisu (inaktivirano) in konjugiranim cepivom proti *Haemophilus influenzae* tipa b (adsorbirano) z vsemi 3 odmerki ter kombiniranim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam in cepivom proti noricam ob odmerku za malčke. V študiji je bilo dovoljeno sočasno dajanje cepiv proti rotavirusom in gripi.

En mesec po tretjem odmerku za dojenčke je neinferiornost (NI) za razliko v odstotkih udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG, specifičnimi za serotip (z 10-odstotnim merilom NI), izpolnjevalo 9 od 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, 4 serotipi pa je niso izpolnjevali (serotipi 3, 4, 9V in 23F) (preglednica 3). Tudi 6 od 7 dodatnih serotipov je izpolnjevalo merilo neinferiornosti v primerjavi z najnižjim rezultatom za serotip v cepivu v skupini s cepivom Prevenar 13 (razen serotipa 3); serotip 12F ni izpolnjeval statističnega merila za neinferiornost. Vrednosti GMC IgG 1 mesec po tretjem odmerku cepiva Prevenar 20 so bile neinferiorne (z 0,5-kratnikom merila NI za geometrično sredino koncentracije (GMR – geometric mean concentration) IgG) vrednostim v skupini s cepivom Prevenar 13 pri vseh 13 serotipih, prisotnih v obeh cepivih. Merilo NI je izpolnjevalo tudi 7 dodatnih serotipov glede na najnižjo vrednost GMC IgG (razen serotipa 3) med serotipi v cepivu v skupini s cepivom Prevenar 13 (preglednica 3).

Ravni protiteles za vseh 7 dodatnih serotipov so bile pomembno višje od ravni za ustrezne serotipe iz skupine s cepivom Prevenar 13 (preglednici 3 in 4).

En mesec po odmerku za malčke je NI za vrednosti GMC IgG (z 0,5-kratnikom merila NI za vrednosti GMR IgG) izpolnjevalo vseh 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih. Merilo NI je izpolnjevalo tudi 7 dodatnih serotipov glede na najnižjo vrednost GMC IgG (razen serotipa 3) med serotipi v cepivu v skupini s cepivom Prevenar 13 (preglednica 4). Čeprav pri tem opazovanem dogodku niso formalno testirali neinferiornosti, so bile opažene razlike (Prevenar 20 – Prevenar 13) v odstotkih udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG, specifičnimi za serotip, 1 mesec po četrtem odmerku večje kot -10 % pri vseh 13 serotipih, prisotnih v obeh cepivih (razen serotipa 3) (-16,4 %, IZ -21,0 %; -11,8 %). Pri 7 dodatnih serotipih so bile opažene razlike v odstotku udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG, specifičnimi za serotip, 1 mesec po četrtem odmerku v razponu od -11,5 % (serotip 12F) do 1,8 % (serotipi 15B, 22F in 33F) (preglednica 4).

**Preglednica 3. Odstotek udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG proti pnevmokokom in GMC IgG proti pnevmokokom ( $\mu\text{g/ml}$ ) 1 mesec po 3. odmerku pri cepljenju s 4 odmerki, študija 1011<sup>a</sup>**

|                 | Odstotki udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG <sup>b</sup> |                                         |                                          | GMC IgG                                 |                                         |                                |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
|                 | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 831–833                               | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 801–802 | Razlika<br>(Prevenar 20–<br>Prevenar 13) | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 831–833 | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 801–802 | Prevenar 20/<br>Prevenar 13    |
|                 | %                                                                     | %                                       | %<br>(95 % IZ <sup>d</sup> )             | GMC <sup>e</sup>                        | GMC <sup>e</sup>                        | GMR<br>(95 % IZ <sup>e</sup> ) |
| <b>Serotipi</b> |                                                                       |                                         |                                          |                                         |                                         |                                |
| 1               | 84,9                                                                  | 91,1                                    | -6,3<br>(-9,4; -3,1)                     | 0,74                                    | 1,14                                    | 0,65<br>(0,59; 0,72)           |
| 3               | 40,5                                                                  | 55,2                                    | -14,8<br>(-19,5; -10,0)                  | 0,36                                    | 0,51                                    | 0,70<br>(0,64; 0,76)           |

**Preglednica 3. Odstotek udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG proti pnevmokokom in GMC IgG proti pnevmokokom ( $\mu\text{g/ml}$ ) 1 mesec po 3. odmerku pri cepljenju s 4 odmerki, študija 1011<sup>a</sup>**

|                                     | Odstotki udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG <sup>b</sup> |                                         |                                          | GMC IgG                                 |                                         |                                |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
|                                     | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 831–833                               | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 801–802 | Razlika<br>(Prevenar 20–<br>Prevenar 13) | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 831–833 | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 801–802 | Prevenar 20/<br>Prevenar 13    |
|                                     | %                                                                     | %                                       | %<br>(95 % IZ <sup>d</sup> )             | GMC <sup>e</sup>                        | GMC <sup>e</sup>                        | GMR<br>(95 % IZ <sup>e</sup> ) |
| <b>Serotipi</b>                     |                                                                       |                                         |                                          |                                         |                                         |                                |
| 4                                   | 78,2                                                                  | 87,5                                    | –9,4<br>(–13,0; –5,8)                    | 0,75                                    | 1,08                                    | 0,70<br>(0,63; 0,78)           |
| 5                                   | 86,2                                                                  | 90,5                                    | –4,3<br>(–7,5; –1,2)                     | 0,66                                    | 0,96                                    | 0,69<br>(0,61; 0,77)           |
| 6A                                  | 94,2                                                                  | 96,1                                    | –1,9<br>(–4,0; 0,2)                      | 1,95                                    | 2,69                                    | 0,72<br>(0,65; 0,81)           |
| 6B                                  | 88,3                                                                  | 92,4                                    | –4,1<br>(–7,0; –1,2)                     | 0,61                                    | 1,02                                    | 0,60<br>(0,51; 0,70)           |
| 7F                                  | 96,4                                                                  | 97,3                                    | –0,9<br>(–2,6; 0,9)                      | 1,71                                    | 2,29                                    | 0,75<br>(0,69; 0,81)           |
| 9V                                  | 80,3                                                                  | 88,8                                    | –8,5<br>(–12,0; –5,0)                    | 0,87                                    | 1,21                                    | 0,72<br>(0,65; 0,80)           |
| 14                                  | 94,2                                                                  | 95,4                                    | –1,2<br>(–3,4; 1,0)                      | 2,16                                    | 2,72                                    | 0,79<br>(0,71; 0,89)           |
| 18C                                 | 87,3                                                                  | 89,4                                    | –2,1<br>(–5,3; 1,0)                      | 1,31                                    | 1,71                                    | 0,77<br>(0,70; 0,84)           |
| 19A                                 | 96,3                                                                  | 98,0                                    | –1,7<br>(–3,4; –0,1)                     | 0,72                                    | 0,91                                    | 0,79<br>(0,72; 0,86)           |
| 19F                                 | 96,0                                                                  | 95,9                                    | 0,2<br>(–1,8; 2,1)                       | 1,59                                    | 2,00                                    | 0,79<br>(0,73; 0,86)           |
| 23F                                 | 74,3                                                                  | 83,2                                    | –8,9<br>(–12,8; –4,9)                    | 0,82                                    | 1,25                                    | 0,66<br>(0,58; 0,75)           |
| <b>Dodatni serotipi<sup>f</sup></b> |                                                                       |                                         |                                          |                                         |                                         |                                |
| 8                                   | 95,8                                                                  | 83,2 <sup>f</sup>                       | 12,6<br>(9,8; 15,6)                      | 1,80                                    | 0,91 <sup>g</sup>                       | 1,98<br>(1,81; 2,16)           |
| 10A                                 | 88,0                                                                  | 83,2 <sup>f</sup>                       | 4,8<br>(1,4; 8,3)                        | 1,21                                    | 0,91 <sup>g</sup>                       | 1,32<br>(1,18; 1,49)           |
| 11A                                 | 90,0                                                                  | 83,2 <sup>f</sup>                       | 6,9<br>(3,6; 10,2)                       | 1,39                                    | 0,91 <sup>g</sup>                       | 1,52<br>(1,39; 1,67)           |
| 12F                                 | 48,0                                                                  | 83,2 <sup>f</sup>                       | –35,1<br>(–39,4; –30,8)                  | 0,55                                    | 0,91 <sup>g</sup>                       | 0,60<br>(0,54; 0,67)           |
| 15B                                 | 97,0                                                                  | 83,2 <sup>f</sup>                       | 13,8<br>(11,1; 16,8)                     | 4,40                                    | 0,91 <sup>g</sup>                       | 4,82<br>(4,39; 5,30)           |
| 22F                                 | 98,7                                                                  | 83,2 <sup>f</sup>                       | 15,5<br>(12,9; 18,3)                     | 3,71                                    | 0,91 <sup>g</sup>                       | 4,06<br>(3,68; 4,48)           |
| 33F                                 | 89,3                                                                  | 83,2 <sup>f</sup>                       | 6,1<br>(2,8; 9,5)                        | 1,49                                    | 0,91 <sup>g</sup>                       | 1,64<br>(1,46; 1,83)           |

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; dLIA = neposredni imunski test z metodo Luminex (Luminex-based direct immunoassay); GMC = geometrična sredina koncentracije (geometric mean concentration); GMR = geometrična sredina razmerja (geometric mean ratio); IgG = imunoglobulin G; LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation).

Opomba: Neinferiornost za serotip je bila dosežena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za odstotkovno razliko (Prevenar 20 – Prevenar 13)  $\geq -10$  % ali če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za GMR (cepivo Prevenar 20 glede na cepivo Prevenar 13)  $> 0,5$  za ta serotip.

Opomba: Za rezultate testa pod LLOQ so v analizi določili vrednost  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .

**Preglednica 3. Odstotek udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG proti pnevmokokom in GMC IgG proti pnevmokokom ( $\mu\text{g/ml}$ ) 1 mesec po 3. odmerku pri cepljenju s 4 odmerki, študija 1011<sup>a</sup>**

|                 | Odstotki udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG <sup>b</sup> |                                         |                                          | GMC IgG                                 |                                         |                                |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
|                 | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 831–833                               | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 801–802 | Razlika<br>(Prevenar 20–<br>Prevenar 13) | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 831–833 | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 801–802 | Prevenar 20/<br>Prevenar 13    |
|                 | %                                                                     | %                                       | %<br>(95 % IZ <sup>d</sup> )             | GMC <sup>e</sup>                        | GMC <sup>e</sup>                        | GMR<br>(95 % IZ <sup>e</sup> ) |
| <b>Serotipi</b> |                                                                       |                                         |                                          |                                         |                                         |                                |

- a. Študijo 1011 so izvedli v ZDA in Portoriku (NCT04382326).
- b. Opredeljene ravni za serotipe v cepivu Prevenar 13 izhajajo iz objavljene premostitvene študije (Tan CY, et al. 2018) na podlagi rezultatov po osnovnih odmerkih za dojenčke, pred odmerkom z malčke in po odmerku za malčke (shema s 3 odmerki za dojenčke, ki ji sledi odmerek za malčke), razen za serotip 19A, za katerega so uporabili rezultate samo po osnovnih odmerkih za dojenčke. Opredeljene ravni za dodatnih 7 serotipov izhajajo iz ocene ujemanja (klinični dLIA za ponovno testiranje z metodo ELISA) podatkov iz študije 2. faze B7471003, v kateri so prav tako uporabili shemo s 3 odmerki za dojenčke, ki jim je sledil odmerek za malčke.
- c. n = število udeležencev z veljavnimi koncentracijami IgG.
- d. Dvostranski IZ na podlagi metode po Miettinen in Nurminen.
- e. Vrednosti GMC, GMR in povezane 2-stranske IZ so izračunali s potenciranjem srednjih vrednosti in srednjih razlik (Prevenar 20 – Prevenar 13) logaritma koncentracij in ustreznih IZ (na podlagi Studentove t-porazdelitve).
- f. Pri primerjavah neinferiornosti so za odstotkovne razlike pri 7 dodatnih serotipih uporabili rezultate IgG za serotip 23F (serotip v cepivu Prevenar 13 z najnižjim odstotkom, razen serotipa 3) v skupini s cepivom Prevenar 13. Odstotki udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG za serotipe 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F in 33F v skupini s cepivom Prevenar 13 so bili 1,4 %, 1,9 %, 1,4 %, 0,1 %, 1,2 %, 1,4 % oziroma 1,5 %.
- g. Pri primerjavah neinferiornosti so za GMR pri dodatnih 7 serotipih uporabili rezultate IgG za serotip 19A (serotip v cepivu Prevenar 13 z najnižjo vrednostjo GMC, razen serotipa 3) v skupini s cepivom Prevenar 13. Vrednosti GMC IgG za serotipe 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F in 33F v skupini s cepivom Prevenar 13 so bile 0,02  $\mu\text{g/ml}$ , 0,01  $\mu\text{g/ml}$ , 0,02  $\mu\text{g/ml}$ , 0,01  $\mu\text{g/ml}$ , 0,03  $\mu\text{g/ml}$ , 0,01  $\mu\text{g/ml}$  oziroma 0,02  $\mu\text{g/ml}$ .

**Preglednica 4. Odstotek udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG proti pnevmokokom in GMC IgG proti pnevmokokom ( $\mu\text{g/ml}$ ) 1 mesec po 4. odmerku pri cepljenju s 4 odmerki, študija 1011<sup>a</sup>**

|                 | Odstotki udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG <sup>b</sup> |                                         |                                           | GMC IgG                                 |                                         |                                |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
|                 | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 753-755                               | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 744-745 | Razlika<br>(Prevenar 20 –<br>Prevenar 13) | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 753-755 | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 744-745 | Prevenar 20<br>/Prevenar 13    |
|                 | %                                                                     | %                                       | %<br>(95 % IZ <sup>d</sup> )              | GMC <sup>e</sup>                        | GMC <sup>e</sup>                        | GMR<br>(95 % IZ <sup>e</sup> ) |
| <b>Serotipi</b> |                                                                       |                                         |                                           |                                         |                                         |                                |
| 1               | 95,5                                                                  | 98,1                                    | –2,6<br>(–4,5; –0,9)                      | 1,47                                    | 2,12                                    | 0,69<br>(0,63; 0,76)           |
| 3               | 60,8                                                                  | 77,2                                    | –16,4<br>(–21,0; –11,8)                   | 0,56                                    | 0,85                                    | 0,66<br>(0,61; 0,73)           |
| 4               | 98,8                                                                  | 98,9                                    | –0,1<br>(–1,3; 1,1)                       | 3,77                                    | 4,84                                    | 0,78<br>(0,70; 0,86)           |
| 5               | 98,8                                                                  | 98,7                                    | 0,2<br>(–1,1; 1,4)                        | 1,87                                    | 2,51                                    | 0,74<br>(0,67; 0,82)           |
| 6A              | 99,5                                                                  | 99,9                                    | –0,4<br>(–1,2; 0,3)                       | 9,01                                    | 11,69                                   | 0,77<br>(0,70; 0,85)           |
| 6B              | 99,1                                                                  | 99,5                                    | –0,4<br>(–1,4; 0,6)                       | 4,01                                    | 5,74                                    | 0,70<br>(0,62; 0,79)           |
| 7F              | 99,5                                                                  | 99,9                                    | –0,4                                      | 3,91                                    | 5,18                                    | 0,76                           |

**Preglednica 4. Odstotek udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG proti pnevmokokom in GMC IgG proti pnevmokokom ( $\mu\text{g/ml}$ ) 1 mesec po 4. odmerku pri cepljenju s 4 odmerki, študija 1011<sup>a</sup>**

|                         | Odstotki udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG <sup>b</sup> |                                         |                                           | GMC IgG                                 |                                         |                                |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
|                         | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 753-755                               | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 744-745 | Razlika<br>(Prevenar 20 –<br>Prevenar 13) | Prevenar 20<br>n <sup>c</sup> = 753-755 | Prevenar 13<br>n <sup>c</sup> = 744-745 | Prevenar 20<br>/Prevenar 13    |
|                         | %                                                                     | %                                       | %<br>(95 % IZ <sup>d</sup> )              | GMC <sup>e</sup>                        | GMC <sup>e</sup>                        | GMR<br>(95 % IZ <sup>e</sup> ) |
|                         |                                                                       |                                         | (–1,2; 0,3)                               |                                         |                                         | (0,70; 0,82)                   |
| 9V                      | 98,3                                                                  | 98,9                                    | –0,6<br>(–2,0; 0,6)                       | 3,44                                    | 4,30                                    | 0,80<br>(0,73; 0,88)           |
| 14                      | 99,2                                                                  | 99,6                                    | –0,4<br>(–1,4; 0,5)                       | 5,68                                    | 6,34                                    | 0,90<br>(0,81; 1,00)           |
| 18C                     | 97,6                                                                  | 97,9                                    | –0,2<br>(–1,8; 1,3)                       | 3,46                                    | 4,69                                    | 0,74<br>(0,67; 0,82)           |
| 19A                     | 99,9                                                                  | 99,7                                    | 0,1<br>(–0,5; 0,9)                        | 3,53                                    | 4,13                                    | 0,85<br>(0,77; 0,94)           |
| 19F                     | 98,8                                                                  | 98,7                                    | 0,2<br>(–1,1; 1,4)                        | 5,01                                    | 5,79                                    | 0,86<br>(0,78; 0,96)           |
| 23F                     | 96,6                                                                  | 97,9                                    | –1,3<br>(–3,1; 0,4)                       | 3,95                                    | 6,18                                    | 0,64<br>(0,57; 0,72)           |
| <b>Dodatni serotipi</b> |                                                                       |                                         |                                           |                                         |                                         |                                |
| 8                       | 99,2                                                                  | 97,9 <sup>f</sup>                       | 1,4<br>(0,1; 2,8)                         | 3,97                                    | 2,12 <sup>g</sup>                       | 1,87<br>(1,71; 2,06)           |
| 10A                     | 98,7                                                                  | 97,9 <sup>f</sup>                       | 0,8<br>(–0,5; 2,3)                        | 6,22                                    | 2,12 <sup>g</sup>                       | 2,94<br>(2,64; 3,26)           |
| 11A                     | 98,7                                                                  | 97,9 <sup>f</sup>                       | 0,8<br>(–0,5; 2,3)                        | 3,53                                    | 2,12 <sup>g</sup>                       | 1,67<br>(1,51; 1,84)           |
| 12F                     | 86,4                                                                  | 97,9 <sup>f</sup>                       | –11,5<br>(–14,3; –8,9)                    | 1,85                                    | 2,12 <sup>g</sup>                       | 0,88<br>(0,79; 0,97)           |
| 15B                     | 99,6                                                                  | 97,9 <sup>f</sup>                       | 1,8<br>(0,7; 3,1)                         | 12,59                                   | 2,12 <sup>g</sup>                       | 5,95<br>(5,39; 6,55)           |
| 22F                     | 99,6                                                                  | 97,9 <sup>f</sup>                       | 1,8<br>(0,7; 3,1)                         | 10,60                                   | 2,12 <sup>g</sup>                       | 5,01<br>(4,54; 5,52)           |
| 33F                     | 99,6                                                                  | 97,9 <sup>f</sup>                       | 1,8<br>(0,7; 3,1)                         | 9,31                                    | 2,12 <sup>g</sup>                       | 4,40<br>(3,99; 4,85)           |

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; dLIA = neposredni imunski test z metodo Luminex (Luminex-based direct immunoassay); GMC = geometrična sredina koncentracije (geometric mean concentration); GMR = geometrična sredina razmerja (geometric mean ratio); IgG = imunoglobulin G; LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation).

Opomba: Neinferiornost za serotip je bila dosežena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za GMR (cepivo Prevenar 20 v primerjavi s cepivom Prevenar 13) > 0,5 za ta serotip.

Opomba: Za rezultate testa pod LLOQ so v analizi določili vrednost  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .

- Študijo 1011 so izvedli v ZDA in Portoriku (NCT04382326).
- Opređeljene ravni za serotipe v cepivu Prevenar 13 izhajajo iz objavljene premostitvene študije (Tan CY, et al. 2018) na podlagi rezultatov po osnovnih odmerkih za dojenčke, pred odmerkom za malčke in po odmerku za malčke (shema s 3 odmerki za dojenčke, ki ji sledi odmerek za malčke), razen za serotip 19A, za katerega so uporabili rezultate samo po osnovnih odmerkih za dojenčke. Opređeljene ravni za dodatnih 7 serotipov izhajajo iz ocene ujemanja (klinični dLIA za ponovno testiranje z metodo ELISA) podatkov iz študije 2. faze B7471003, v kateri so prav tako uporabili shemo s 3 odmerki za dojenčke, ki jim je sledil odmerek za malčke.
- n = število udeležencev z veljavnimi koncentracijami IgG.
- Dvostranski IZ na podlagi metode po Miettinen in Nurminen.
- Vrednosti GMC, GMR in povezane 2-stranske IZ so izračunali s potenciranjem srednjih vrednosti in srednjih razlik (Prevenar 20 – Prevenar 13) logaritma koncentracij in ustreznih IZ (na podlagi Studentove t-porazdelitve).

**Preglednica 4. Odstotek udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG proti pnevmokokom in GMC IgG proti pnevmokokom ( $\mu\text{g/ml}$ ) 1 mesec po 4. odmerku pri cepljenju s 4 odmerki, študija 1011<sup>a</sup>**

| Odstotki udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG <sup>b</sup> |                                |                                                | GMC IgG                        |                                |                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Prevenar 20<br>$n^c = 753-755$                                        | Prevenar 13<br>$n^c = 744-745$ | Razlika<br>(Prevenar 20 –<br>Prevenar 13)<br>% | Prevenar 20<br>$n^c = 753-755$ | Prevenar 13<br>$n^c = 744-745$ | Prevenar 20<br>/Prevenar 13<br>GMR<br>(95 % IZ <sup>e</sup> ) |
| %                                                                     | %                              | (95 % IZ <sup>d</sup> )                        | GMC <sup>e</sup>               | GMC <sup>e</sup>               |                                                               |

- f. Pri primerjavah so za odstotkovne razlike pri 7 dodatnih serotipih uporabili rezultate IgG za serotip 18C ali 23F (serotip v cepivu Prevenar 13 z najnižjim odstotkom, razen serotipa 3) v skupini s cepivom Prevenar 13. Odstotki udeležencev z opredeljenimi koncentracijami IgG za serotipe 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F in 33F v skupini s cepivom Prevenar 13 so bili 4,2 %, 2,2 %, 3,8 %, 0,1 %, 3,1 %, 1,7 % oziroma 2,3 %.
- g. Pri GMR so pri dodatnih 7 serotipih uporabili rezultate IgG za serotip 1 (serotip v cepivu Prevenar 13 z najnižjo vrednostjo GMC, razen serotipa 3) v skupini s cepivom Prevenar 13. Vrednosti GMC IgG za serotipe 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F in 33F v skupini s cepivom Prevenar 13 so bile 0,03  $\mu\text{g/ml}$ , 0,01  $\mu\text{g/ml}$ , 0,02  $\mu\text{g/ml}$ , 0,01  $\mu\text{g/ml}$ , 0,02  $\mu\text{g/ml}$ , 0,00  $\mu\text{g/ml}$  oziroma 0,01  $\mu\text{g/ml}$ .

Vrednosti GMT OPA za 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, so bile v skupini s cepivom Prevenar 20 na splošno primerljive z vrednostmi GMT OPA v skupini s cepivom Prevenar 13 en mesec po tretjem odmerku za dojenčke, po odmerku za malčke pa so bile nekoliko nižje od vrednosti v skupini s cepivom Prevenar 13 za večino serotipov. Zaradi majhnih velikosti vzorcev so podatki o vrednostih OPA variabilni, interpretacija kliničnega pomena nekoliko nižjih vrednosti GMT OPA pa ni znana. Opažene vrednosti GMT OPA pri 7 dodatnih serotipih so bile bistveno višje v skupini s cepivom Prevenar 20 kot v skupini s cepivom Prevenar 13. Imunski odzivi na cepivo Prevenar 20 prav tako kažejo zvečanje koncentracij IgG in vrednosti GMT OPA po odmerku za malčke, kar kaže, da so 3 odmerki za dojenčke izzvali spominski odziv.

#### *Imunski odzivi IgG proti pnevmokokom po 2 in 3 odmerkih pri cepljenju s 3 odmerki*

V študiji 1012 so 1204 dojenčke, ki so bili v času pridobitve soglasja stari 2 meseca (od  $\geq 42$  do  $\leq 112$  dni) in rojeni v  $> 36$ . tednu nosečnosti, randomizirali (1 : 1) ter cepili s cepivom Prevenar 20 ali cepivom Prevenar 13. Prvi odmerek so dali ob vključitvi, drugega približno 2 meseca pozneje in tretjega v starosti približno 11 do 12 mesecev.

En mesec po 2 odmerkih za dojenčke so bile opažene vrednosti GMC IgG pri 9 od 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, neinferiorne tistim v skupini s cepivom Prevenar 13, in 4 od 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih (6A, 6B, 9V in 23F), pa niso izpolnjevali 2-kratnika statističnega merila neinferiornosti. Odstotki udeležencev z določenimi koncentracijami IgG, specifičnimi za serotip, so bili 1 mesec po 2. odmerku cepiva Prevenar 20 pri 4 od 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, neinferiorni tistim v skupini s cepivom Prevenar 13 glede na 10-odstotno razliko v merilu neinferiornosti; 9 od 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C in 23F), ni izpolnjevalo neinferiornosti.

Imunski odzivi na dodatnih 7 serotipov po cepljenju s cepivom Prevenar 20 so bili neinferiorni najnižji vrednosti GMC IgG med 13 serotipi (serotip 6B) v cepivu Prevenar 13. Pri 7 dodatnih serotipih so bili odstotki udeležencev z določenimi koncentracijami IgG, specifičnimi za serotip, 1 mesec po 2. odmerku cepiva Prevenar 20 pri 5 od 7 dodatnih serotipov neinferiorni serotipu z najnižjim odstotkom med 13 serotipi (serotip 6B) v skupini s cepivom Prevenar 13, serotipa 10A in 12F pa nista izpolnjevala statističnega merila neinferiornosti. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Poleg tega so bile po 2 odmerkih za dojenčke vrednosti GMC IgG pri 7 dodatnih serotipih višje v primerjavi z vrednostmi GMC IgG pri ustreznih serotipih v skupini s cepivom Prevenar 13 po 2 odmerkih za dojenčke. En mesec po tretjem odmerku (odmerke za malčke) so bile opažene vrednosti GMC IgG pri cepivu Prevenar 20 neinferiorne tistim pri cepivu Prevenar 13 za 12 od 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, razen za serotip 6B, in vseh 7 dodatnih serotipov je bilo neinferiornih glede na najnižjo

vrednost GMC IgG v skupini s cepivom Prevenar 13. Poleg tega so bile po odmerku za malčke vrednosti GMC IgG za dodatnih 7 serotipov višje v primerjavi z vrednostmi GMC IgG za ustrezne serotipe v skupini s cepivom Prevenar 13.

Funkcionalni odzivi, izmerjeni z vrednostmi GMT OPA za 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, 1 mesec po drugem odmerku za dojenčke in 1 mesec po odmerku za malčke v skupini s cepivom Prevenar 20 so bile pri večini serotipov na splošno podobne opaženim vrednostim GMT OPA v skupini s cepivom Prevenar 13, opažene vrednosti GMT OPA pri 7 dodatnih serotipih pa so bile v skupini s cepivom Prevenar 20 bistveno višje v obeh časovnih točkah v primerjavi s skupino s cepivom Prevenar 13. Po cepljenju s cepivom Prevenar 20 so po 2. odmerku do obdobja po 3. odmerku opazili povečanja odzivov IgG in protiteles OPA pri vseh 20 serotipih, vključno s tistimi, ki niso izpolnjevali neinferiornosti, kar kaže na imunološki spomin.

#### Otroci, stari od 12 mesecev do manj kot 18 let (študija 1027 in 1014)

##### *Otroci, stari od 12 mesecev do manj kot 24 mesecev, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13 (študija 1027)*

V multicentrično, randomizirano, delno dvojno slepo preskušanje (študija 1027) je bilo vključenih 356 udeležencev, starih od 12 mesecev do manj kot 24 mesecev, ki so predhodno prejeli 2 odmerka cepiva Prevenar 13 za dojenčke, ter so bili randomizirani tako, da so prejeli bodisi 1 ali 2 odmerka cepiva Prevenar 20 za malčke ali enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 (kontrolni). V skupini, ki je prejela 2 odmerka cepiva Prevenar 20, so drugi odmerek prejeli približno 2 meseca po prvem odmerku.

Po 1 oziroma 2 odmerkih cepiva Prevenar 20 so opazili imunske odzive IgG na 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, pri čemer so bile opažene vrednosti GMC IgG po 1 odmerku cepiva Prevenar 20 številčno večje pri večini od 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, v primerjavi z 2 odmerkoma cepiva Prevenar 20. Opažene vrednosti GMC IgG 1 mesec po zadnjem cepljenju so bile pri vseh 13 serotipih, prisotnih v obeh cepivih, manjše po 1 ali 2 odmerkih cepiva Prevenar 20 v primerjavi z 1 odmerkom cepiva Prevenar 13. Po 1 ali 2 odmerkih cepiva Prevenar 20 so opazili imunske odzive IgG na vseh 7 dodatnih serotipov, pri čemer so bili odzivi IgG številčno večji po 2 odmerkih cepiva Prevenar 20 v primerjavi z enkratnim odmerkom. Opažene vrednosti GMC IgG na vseh 7 dodatnih serotipov (ki jih cepivo Prevenar 13 ne vsebuje) 1 mesec po enkratnem odmerku cepiva Prevenar 13 za malčke so bile majhne.

Odzivi OPA so se sprožili za vseh 20 serotipov v podobno smer kot opisano zgoraj za vrednosti IgG GMT.

##### *Otroci in mladostniki, stari od 15 mesecev do manj kot 18 let (študija 1014)*

V multicentričnem preskušanju z eno skupino (študija 1014) so udeležence v študijo vključili po starostnih skupinah (približno 200 udeležencev na skupino), prejeli pa so enkratni odmerek cepiva Prevenar 20, kot je opisano spodaj.

##### *Otroci, stari od 15 mesecev do manj kot 24 mesecev, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13*

V starostni skupini od 15 do manj kot 24 mesecev so bili udeleženci predhodno cepljeni s 3 ali 4 odmerki cepiva Prevenar 13. Pri vseh 20 serotipih cepiva so opazili zvečanja koncentracij IgG od predhodne časovne točke do 1 meseca po cepljenju s cepivom Prevenar 20. Opažena povečanja geometrične sredine (GMFR – geometric mean fold rise) IgG za 7 dodatnih serotipov so bila v razponu od 27,9 do 1847,7.

### *Otroci, stari od 24 mesecev do manj kot 5 let, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13*

V starostni skupini od 24 mesecev do manj kot 5 let so bili udeleženci predhodno cepljeni s 3 ali 4 odmerki cepiva Prevenar 13. Pri vseh 20 serotipih cepiva so opazili zvečanja koncentracij IgG od predhodne časovne točke do 1 meseca po cepljenju s cepivom Prevenar 20. Opažena povečanja GMFR IgG za 7 dodatnih serotipov so bila v razponu od 36,6 do 796,2. Pri 7 dodatnih serotipih jih je 71,2-94,6 % imelo  $\geq 4$ -kratno povečanje titrov OPA.

### *Otroci in mladostniki, stari od 5 let do manj kot 18 let, ki še niso bili cepljeni ali so bili cepljeni s cepivom Prevenar 13*

Pri udeležencih, starih od 5 let do manj kot 10 let in od 10 let do manj kot 18 let, ne glede na predhodno anamnezo cepljenja s cepivom Prevenar 13, je cepivo Prevenar 20 po enkratnem odmerku pri udeležencih, starih od 5 let do manj kot 18 let, izzvalo močne imunske odzive IgG in OPA na 20 serotipov, prisotnih v cepivu. Vrednosti GMFR OPA za 7 dodatnih serotipov so bile v razponu od 11,5 do 499,0, zvečanja vrednosti GMT OPA pa so opazili pri vseh 20 serotipih, prisotnih v cepivu.

### *Nedonošenčki*

Podatki o imunogenosti cepiva Prevenar 20 pri nedonošenčkih niso na voljo. Na podlagi izkušenj s cepivoma Prevenar in Prevenar 13 se pri nedonošenčkih sproži imunski odziv, čeprav je lahko manjši kot pri donošenih dojenčkih. Varnost in prenašanje cepiva Prevenar 20 so ocenili v študiji 3. faze (študija 1013), ki je v študijski populaciji vključevala 111 pozno nedonošenih dojenčkov (dojenčkov, rojenih v obdobju od 34. do manj kot 37. tedna nosečnosti). Udeležence so randomizirali na cepljenje s 4 odmerki cepiva Prevenar 20 ( $n = 77$ ) ali cepiva Prevenar 13 ( $n = 34$ ).

### *Klinična preskušanja cepiva Prevenar 20 pri odraslih*

V Združenih državah Amerike in na Švedskem so izvedli 3 klinična preskušanja 3. faze, B7471006, B7471007 in B7471008 (študija 1006, študija 1007 in študija 1008), v katerih so ocenjevali imunogenost cepiva Prevenar 20 pri različnih starostnih skupinah odraslih, in sicer pri udeležencih, ki pred tem še niso prejeli pnevmokoknih cepiv ali pa so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13, PPSV23 ali obema.

V vsaki študiji so sodelovali udeleženci, ki so bili zdravi oziroma imunokompetentni, s stabilnimi osnovnimi boleznimi, za katere je znano, da povečajo tveganje za resno pnevmokokno pljučnico in IPB, vključno s kronično srčno-žilno boleznijo, kronično pljučno boleznijo, boleznijo ledvic, sladkorno boleznijo, kronično boleznijo jeter ter stanji in vedenji, ki predstavljajo zdravstveno tveganje (npr. kajenje). V ključni študiji (študija 1007) so te dejavnike tveganja ugotovili pri 34 % udeležencev, starih 60 let ali več, 32 % udeležencev, starih od 50 do 59 let, in 26 % udeležencev, starih od 18 do 49 let. Stabilno zdravstveno stanje so opredelili kot zdravstveno stanje, ki ni zahtevalo pomembne spremembe zdravljenja (npr. prehod na drugo kategorijo zdravljenja zaradi poslabšanja bolezni) v zadnjih 6 tednih ali kakršnekoli hospitalizacije zaradi poslabšanja bolezni v 12 tednih pred prejemom preiskovanega cepiva.

V vsaki študiji so imunske odzive, ki so jih izzvala cepivo Prevenar 20 in kontrolni pnevmokokni cepivi, merili s preskusom opsonofagocitne aktivnosti (OPA). S preskusom OPA merimo funkcionalna protitelesa proti *Streptococcus pneumoniae*.

### *Primerjava imunskih odzivov po cepljenju s cepivom Prevenar 20, Prevenar 13 in PPSV23*

V randomiziranem, z učinkovino nadzorovanem, dvojno slepem kliničnem preskušanju cepiva Prevenar 20 za oceno neinferiornosti (ključna študija 1007), ki so ga izvedli v Združenih državah Amerike in na Švedskem, so udeležence, stare 18 let ali več, ki pred tem še niso prejeli pnevmokoknih cepiv, vključili v 1 od 3 kohort na podlagi njihove starosti ob vključitvi (od 18 do 49 let, od 50 do 59 let in  $\geq 60$  let) in jih randomizirali na prejetje cepiva Prevenar 20 ali kontrolnega cepiva. Udeležence, stare 60 let ali več, so v razmerju 1 : 1 randomizirali na prejetje cepiva Prevenar 20

(n = 1507), ki mu je čez 1 mesec sledilo dajanje placeba v obliki fiziološke raztopine ali cepiva Prevenar 13 (n = 1490) in čez 1 mesec dajanje cepiva PPSV23. Udeležence, stare od 18 do 49 let in od 50 do 59 let, so naključno razvrstili (v razmerju 3 : 1); prejeli so odmerek cepiva Prevenar 20 (starost od 18 do 49 let: n = 335; starost od 50 do 59 let: n = 334) ali odmerek cepiva Prevenar 13 (starost od 18 do 49 let: n = 112; starost od 50 do 59 let: n = 111).

Pred prvim cepljenjem in 1 mesec po vsakem cepljenju so izmerili GMT OPA za serotip specifičnih titrov. Neinferiornost imunskih odzivov na podlagi vrednosti GMT OPA 1 mesec po cepljenju s cepivom Prevenar 20 v primerjavi s kontrolnim cepivom za določen serotip so potrdili, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) za ta serotip večja od 0,5.

Pri udeležencih, starih 60 let ali več, so bili 1 mesec po cepljenju imunski odzivi na vseh 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, ki jih je izzvalo cepivo Prevenar 20, neinferiorni odzivom, ki jih je na te serotipe izzvalo cepivo Prevenar 13. Na splošno so pri uporabi cepiva Prevenar 20 opazili številčno manjše vrednosti geometrične sredine titrov pri serotipih, prisotnih v obeh cepivih, v primerjavi s cepivom Prevenar 13 (preglednica 5), vendar klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Imunski odzivi, ki jih je cepivo Prevenar 20 izzvalo na 6/7 dodatnih serotipov, so bili 1 mesec po cepljenju neinferiorni odzivom, ki jih je na te serotipe izzvalo cepivo PPSV23. Odziv na 8. serotip ni izpolnjeval vnaprej določenega statističnega merila neinferiornosti (spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT je 0,49 namesto > 0,50) (preglednica 5). Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Podporne analize za druge opazovane dogodke za 8. serotip v skupini s cepivom Prevenar 20 so pokazale ugodne izide. Ti vključujejo povečanje GMFR za 22,1-krat od časa pred cepljenjem do 1 meseca po cepljenju; 77,8 % udeležencev je doseglo  $\geq 4$ -kratno povečanje titrov OPA od časa pred cepljenjem do 1 meseca po cepljenju in 92,9 % udeležencev je doseglo titre OPA  $\geq$  spodnje meje kvantifikacije (LLOQ – lower limit of quantification) 1 mesec po cepljenju.

**Preglednica 5. GMT OPA 1 mesec po cepljenju pri udeležencih, starih 60 let ali več, ki so prejeli cepivo Prevenar 20, v primerjavi s cepivom Prevenar 13 za 13 serotipov, prisotnih v obeh cepivih, in s cepivom PPSV23 za 7 dodatnih serotipov (študija 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                         | <b>Prevenar 20<br/>(n = 1157–1430)</b> | <b>Prevenar 13<br/>(n = 1390–1419)</b> | <b>PPSV23<br/>(n = 1201–1319)</b> | <b>Primerjava cepiv</b>             |                            |
|-------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
|                         | <b>GMT<sup>e</sup></b>                 | <b>GMT<sup>e</sup></b>                 | <b>GMT<sup>e</sup></b>            | <b>Razmerje<br/>GMT<sup>e</sup></b> | <b>95 % IZ<sup>e</sup></b> |
| <b>Serotip</b>          |                                        |                                        |                                   |                                     |                            |
| 1                       | 123                                    | 154                                    |                                   | 0,80                                | 0,71; 0,90                 |
| 3                       | 41                                     | 48                                     |                                   | 0,85                                | 0,78; 0,93                 |
| 4                       | 509                                    | 627                                    |                                   | 0,81                                | 0,71; 0,93                 |
| 5                       | 92                                     | 110                                    |                                   | 0,83                                | 0,74; 0,94                 |
| 6A                      | 889                                    | 1165                                   |                                   | 0,76                                | 0,66; 0,88                 |
| 6B                      | 1115                                   | 1341                                   |                                   | 0,83                                | 0,73; 0,95                 |
| 7F                      | 969                                    | 1129                                   |                                   | 0,86                                | 0,77; 0,96                 |
| 9V                      | 1456                                   | 1568                                   |                                   | 0,93                                | 0,82; 1,05                 |
| 14                      | 747                                    | 747                                    |                                   | 1,00                                | 0,89; 1,13                 |
| 18C                     | 1253                                   | 1482                                   |                                   | 0,85                                | 0,74; 0,97                 |
| 19A                     | 518                                    | 645                                    |                                   | 0,80                                | 0,71; 0,90                 |
| 19F                     | 266                                    | 333                                    |                                   | 0,80                                | 0,70; 0,91                 |
| 23F                     | 277                                    | 335                                    |                                   | 0,83                                | 0,70; 0,97                 |
| <b>Dodatni serotipi</b> |                                        |                                        |                                   |                                     |                            |
| 8                       | 466                                    |                                        | 848                               | 0,55                                | 0,49; 0,62                 |
| 10A                     | 2008                                   |                                        | 1080                              | 1,86                                | 1,63; 2,12                 |
| 11A                     | 4427                                   |                                        | 2535                              | 1,75                                | 1,52; 2,01                 |
| 12F                     | 2539                                   |                                        | 1717                              | 1,48                                | 1,27; 1,72                 |
| 15B                     | 2398                                   |                                        | 769                               | 3,12                                | 2,62; 3,71                 |

|     |      |  |      |      |            |
|-----|------|--|------|------|------------|
| 22F | 3666 |  | 1846 | 1,99 | 1,70; 2,32 |
| 33F | 5126 |  | 3721 | 1,38 | 1,21; 1,57 |

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrična sredina titra; LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); n = število udeležencev; OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pnevmokokno polisaharidno cepivo (23-valentno).

- Študijo 1007 so izvedli v Združenih državah Amerike in na Švedskem.
- Neinferiornost za serotip je bila dosežena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT (razmerje med cepivom Prevenar 20 in primerjalnim cepivom) večja od 0,5 (2-kratnik merila neinferiornosti).
- Za rezultate preskusa pod LLOQ so v analizi določili vrednost  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost.
- GMT in razmerja GMT ter povezani 2-stranski IZ so temeljili na analizi logaritemsko pretvorjenih titrov OPA z uporabo regresijskega modela z naslednjimi spremenljivkami: skupina s cepivom, spol, kadilski status, starost ob cepljenju v letih in izhodiščni logaritemsko pretvorjeni titri OPA.

### *Imunogenost pri udeležencih, starih od 18 do vključno 59 let*

V študiji 1007 so udeležence, stare od 50 do vključno 59 let, in udeležence, stare od 18 do vključno 49 let, naključno razvrstili (v razmerju 3 : 1) na cepljenje z 1 odmerkom cepiva Prevenar 20 ali Prevenar 13. Pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju so izmerili za serotip specifične GMT OPA. Pri obeh cepivih so pri mlajših udeležencih opazili večje imunske odzive kot pri starejših udeležencih. V podporo indikaciji pri odraslih, starih od 18 do vključno 49 let in od 50 do vključno 59 let, so izvedli analizo neinferiornosti cepiva Prevenar 20 pri mlajši starostni skupini v primerjavi s cepivom Prevenar 20 pri udeležencih, starih od 60 do vključno 64 let, za posamezen serotip. Neinferiornost so potrdili, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT (cepivo Prevenar 20 pri udeležencih, starih od 18 do vključno 49 let/od 60 do vključno 64 let in od 50 do vključno 59 let/od 60 do vključno 64 let) za vsakega od 20 serotipov  $> 0,5$ . Cepivo Prevenar 20 je 1 mesec po cepljenju izzvalo imunske odzive na vseh 20 serotipov v cepivu pri obeh mlajših starostnih skupinah, ki so bili neinferiorni odzivom pri udeležencih, starih od 60 do vključno 64 let (preglednica 6).

Čeprav je niso načrtovali kot aktivno kontrolo za ocenjevanje imunogenosti v študiji, je opisna *post hoc* analiza pokazala, da so bile pri udeležencih, starih od 18 do vključno 59 let, 1 mesec po cepljenju s cepivom Prevenar 20 vrednosti GMT OPA za vse serotipe, ki so prisotni v obeh cepivih, na splošno številčno manjše kot po cepljenju s cepivom Prevenar 13, vendar klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Kot je navedeno zgoraj, so v to študijo vključili posameznike z dejavniki tveganja. V vseh preučevanih starostnih skupinah so pri udeležencih z dejavniki tveganja na splošno opazili številčno manjši imunski odziv v primerjavi z udeleženci brez dejavnikov tveganja. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

**Preglednica 6. Primerjava GMT OPA 1 mesec po cepljenju s cepivom Prevenar 20 pri udeležencih, starih od 18 do vključno 49 let ali od 50 do vključno 59 let, in udeležencih, starih od 60 do vključno 64 let (študija 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                | 18–49 let<br>(n = 251–317) | 60–64 let<br>(n = 765–941) | 18–49 let<br>v primerjavi s<br>60–64 let               | 50–59 let<br>(n = 266–320) | 60–64 let<br>(n = 765–941) | 50–59 let<br>v primerjavi s<br>60–64 let               |
|----------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|
|                | GMT <sup>e</sup>           | GMT <sup>e</sup>           | Razmerje<br>GMT <sup>e</sup><br>(95 % IZ) <sup>e</sup> | GMT <sup>e</sup>           | GMT <sup>e</sup>           | Razmerje<br>GMT <sup>e</sup><br>(95 % IZ) <sup>e</sup> |
| <b>Serotip</b> |                            |                            |                                                        |                            |                            |                                                        |
| 1              | 163                        | 132                        | 1,23<br>(1,01; 1,50)                                   | 136                        | 132                        | 1,03<br>(0,84; 1,26)                                   |
| 3              | 42                         | 42                         | 1,00<br>(0,87; 1,16)                                   | 43                         | 41                         | 1,06<br>(0,92; 1,22)                                   |
| 4              | 1967                       | 594                        | 3,31<br>(2,65; 4,13)                                   | 633                        | 578                        | 1,10<br>(0,87; 1,38)                                   |
| 5              | 108                        | 97                         | 1,11<br>(0,91; 1,36)                                   | 85                         | 97                         | 0,88<br>(0,72; 1,07)                                   |

|                         |      |      |                      |      |      |                      |
|-------------------------|------|------|----------------------|------|------|----------------------|
| 6A                      | 3931 | 1023 | 3,84<br>(3,06; 4,83) | 1204 | 997  | 1,21<br>(0,95; 1,53) |
| 6B                      | 4260 | 1250 | 3,41<br>(2,73; 4,26) | 1503 | 1199 | 1,25<br>(1,00; 1,56) |
| 7F                      | 1873 | 1187 | 1,58<br>(1,30; 1,91) | 1047 | 1173 | 0,89<br>(0,74; 1,07) |
| 9V                      | 6041 | 1727 | 3,50<br>(2,83; 4,33) | 1726 | 1688 | 1,02<br>(0,83; 1,26) |
| 14                      | 1848 | 773  | 2,39<br>(1,93; 2,96) | 926  | 742  | 1,25<br>(1,01; 1,54) |
| 18C                     | 4460 | 1395 | 3,20<br>(2,53; 4,04) | 1805 | 1355 | 1,33<br>(1,06; 1,68) |
| 19A                     | 1415 | 611  | 2,31<br>(1,91; 2,81) | 618  | 600  | 1,03<br>(0,85; 1,25) |
| 19F                     | 655  | 301  | 2,17<br>(1,76; 2,68) | 287  | 290  | 0,99<br>(0,80; 1,22) |
| 23F                     | 1559 | 325  | 4,80<br>(3,65; 6,32) | 549  | 328  | 1,68<br>(1,27; 2,22) |
| <b>Dodatni serotipi</b> |      |      |                      |      |      |                      |
| 8                       | 867  | 508  | 1,71<br>(1,38; 2,12) | 487  | 502  | 0,97<br>(0,78; 1,20) |
| 10A                     | 4157 | 2570 | 1,62<br>(1,31; 2,00) | 2520 | 2437 | 1,03<br>(0,84; 1,28) |
| 11A                     | 7169 | 5420 | 1,32<br>(1,04; 1,68) | 6417 | 5249 | 1,22<br>(0,96; 1,56) |
| 12F                     | 5875 | 3075 | 1,91<br>(1,51; 2,41) | 3445 | 3105 | 1,11<br>(0,88; 1,39) |
| 15B                     | 4601 | 3019 | 1,52<br>(1,13; 2,05) | 3356 | 2874 | 1,17<br>(0,88; 1,56) |
| 22F                     | 7568 | 4482 | 1,69<br>(1,30; 2,20) | 3808 | 4228 | 0,90<br>(0,69; 1,17) |
| 33F                     | 7977 | 5693 | 1,40<br>(1,10; 1,79) | 5571 | 5445 | 1,02<br>(0,81; 1,30) |

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrična sredina titra; LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); n = število udeležencev; OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pnevmokokno polisaharidno cepivo (23-valentno).

- Študijo 1007 so izvedli v Združenih državah Amerike in na Švedskem.
- Neinferiornost za serotip je bila dosežena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMT (razmerje med mlajšo starostno skupino in skupino od 60. do vključno 64. leta starosti) večja od 0,5 (2-kratnik merila neinferiornosti).
- Za rezultate preskusa pod LLOQ so v analizi določili vrednost  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost.
- GMT, razmerja GMT in povezani 2-stranski IZ so temeljili na analizi logaritemsko pretvorjenih titrov OPA z uporabo regresijskega modela z naslednjimi spremenljivkami: starostna skupina, spol, kadilski status in izhodiščni logaritemsko pretvorjeni titri OPA. Primerjave med udeleženci, starimi od 18 do vključno 49 let, in udeleženci, starimi od 60 do vključno 64 let, ter med udeleženci, starimi od 50 do vključno 59 let, in udeleženci, starimi od 60 do vključno 64 let, so temeljile na ločenih regresijskih modelih.

### *Imunogenost cepiva Prevenar 20 pri odraslih, ki so bili predhodno že cepljeni s pnevmokoknim cepivom*

V randomiziranem, odprtem kliničnem preskušanju 3. faze (študija 1006) so opisali imunske odzive na cepivo Prevenar 20 pri udeležencih, starih 65 let ali več, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom PPSV23, s cepivom Prevenar 13 ali predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13 in nato še s cepivom PPSV23. Udeležence, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 13 (samo s cepivom Prevenar 13 ali nato še s cepivom PPSV23), so vključili v raziskovalnih centrih v Združenih državah Amerike, udeležence, ki so bili predhodno cepljeni samo s cepivom PPSV23, pa so vključili tudi iz švedskih raziskovalnih centrov (35,5 % v tej skupini).

Cepivo Prevenar 20 je pri udeležencih, starih 65 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s pnevmokoknim cepivom, izzvalo imunske odzive na vseh 20 serotipov v cepivu (preglednica 7). Imunski odzivi so bili manjši pri udeležencih v obeh skupinah, ki sta bili predhodno cepljeni s cepivom PPSV23.

**Preglednica 7. GMT pnevmokokne OPA pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju s cepivom Prevenar 20 pri udeležencih, starih 65 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s pnevmokoknim cepivom (študija 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

|                         | Predhodno cepljeni samo s cepivom PPSV23 |                               | Predhodno cepljeni samo s cepivom Prevenar 13 |                               | Predhodno cepljeni s cepivoma Prevenar 13 in PPSV23 |                               |
|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
|                         | pred cepljenjem<br>(n = 208–247)         | po cepljenju<br>(n = 216–246) | pred cepljenjem<br>(n = 210–243)              | po cepljenju<br>(n = 201–243) | pred cepljenjem<br>(n = 106–121)                    | po cepljenju<br>(n = 102–121) |
|                         | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup>            | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup> | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup>                 | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup> | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup>                       | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup> |
| <b>Serotip</b>          |                                          |                               |                                               |                               |                                                     |                               |
| 1                       | 24<br>(20; 28)                           | 51<br>(42; 62)                | 34<br>(28; 41)                                | 115<br>(96; 138)              | 42<br>(32; 56)                                      | 82<br>(61; 110)               |
| 3                       | 13<br>(11; 15)                           | 31<br>(27; 36)                | 15<br>(13; 18)                                | 54<br>(47; 63)                | 20<br>(17; 25)                                      | 39<br>(32; 48)                |
| 4                       | 29<br>(23; 35)                           | 150<br>(118; 190)             | 67<br>(53; 84)                                | 335<br>(274; 410)             | 73<br>(53; 101)                                     | 194<br>(143; 262)             |
| 5                       | 27<br>(24; 31)                           | 63<br>(53; 75)                | 38<br>(32; 44)                                | 87<br>(73; 104)               | 47<br>(37; 59)                                      | 83<br>(65; 108)               |
| 6A                      | 57<br>(46; 70)                           | 749<br>(577; 972)             | 125<br>(99; 158)                              | 1081<br>(880; 1327)           | 161<br>(116; 224)                                   | 1085<br>(797; 1478)           |
| 6B                      | 107<br>(86; 133)                         | 727<br>(574; 922)             | 174<br>(138; 219)                             | 1159<br>(951; 1414)           | 259<br>(191; 352)                                   | 1033<br>(755; 1415)           |
| 7F                      | 156<br>(132; 184)                        | 378<br>(316; 452)             | 210<br>(175; 251)                             | 555<br>(467; 661)             | 206<br>(164; 258)                                   | 346<br>(277; 432)             |
| 9V                      | 203<br>(171; 241)                        | 550<br>(454; 667)             | 339<br>(282; 408)                             | 1085<br>(893; 1318)           | 352<br>(270; 459)                                   | 723<br>(558; 938)             |
| 14                      | 212<br>(166; 270)                        | 391<br>(315; 486)             | 282<br>(224; 356)                             | 665<br>(554; 798)             | 336<br>(238; 473)                                   | 581<br>(434; 777)             |
| 18C                     | 173<br>(137; 218)                        | 552<br>(445; 684)             | 219<br>(177; 272)                             | 846<br>(693; 1033)            | 278<br>(209; 369)                                   | 621<br>(470; 821)             |
| 19A                     | 82<br>(66; 100)                          | 239<br>(197; 288)             | 124<br>(100; 153)                             | 365<br>(303; 440)             | 182<br>(141; 235)                                   | 341<br>(264; 439)             |
| 19F                     | 61<br>(52; 71)                           | 159<br>(131; 192)             | 89<br>(74; 107)                               | 242<br>(199; 294)             | 120<br>(94; 154)                                    | 218<br>(168; 282)             |
| 23F                     | 23<br>(18; 28)                           | 152<br>(115; 199)             | 48<br>(37; 62)                                | 450<br>(358; 566)             | 66<br>(46; 94)                                      | 293<br>(204; 420)             |
| <b>Dodatni serotipi</b> |                                          |                               |                                               |                               |                                                     |                               |
| 8                       | 55<br>(45; 67)                           | 212<br>(172; 261)             | 28<br>(24; 33)                                | 603<br>(483; 753)             | 139<br>(99; 195)                                    | 294<br>(220; 392)             |
| 10A                     | 212<br>(166; 269)                        | 1012<br>(807; 1270)           | 141<br>(113; 177)                             | 2005<br>(1586; 2536)          | 400<br>(281; 568)                                   | 1580<br>(1176; 2124)          |
| 11A                     | 510<br>(396; 656)                        | 1473<br>(1192; 1820)          | 269<br>(211; 343)                             | 1908<br>(1541; 2362)          | 550<br>(386; 785)                                   | 1567<br>(1141; 2151)          |
| 12F                     | 147<br>(112; 193)                        | 1054<br>(822; 1353)           | 53<br>(43; 65)                                | 1763<br>(1372; 2267)          | 368<br>(236; 573)                                   | 1401<br>(1002; 1960)          |
| 15B                     | 140<br>(104; 189)                        | 647<br>(491; 853)             | 74<br>(56; 98)                                | 1480<br>(1093; 2003)          | 190<br>(124; 291)                                   | 1067<br>(721; 1578)           |
| 22F                     | 167<br>(122; 230)                        | 1773<br>(1355; 2320)          | 60<br>(45; 82)                                | 4157<br>(3244; 5326)          | 286<br>(180; 456)                                   | 2718<br>(1978; 3733)          |

**Preglednica 7. GMT pnevmokokne OPA pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju s cepivom Prevenar 20 pri udeležencih, starih 65 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s pnevmokoknim cepivom (študija 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

|     | Predhodno cepljeni samo s cepivom PPSV23 |                               | Predhodno cepljeni samo s cepivom Prevenar 13 |                               | Predhodno cepljeni s cepivoma Prevenar 13 in PPSV23 |                               |
|-----|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
|     | pred cepljenjem<br>(n = 208–247)         | po cepljenju<br>(n = 216–246) | pred cepljenjem<br>(n = 210–243)              | po cepljenju<br>(n = 201–243) | pred cepljenjem<br>(n = 106–121)                    | po cepljenju<br>(n = 102–121) |
|     | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup>            | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup> | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup>                 | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup> | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup>                       | GMT<br>(95 % IZ) <sup>e</sup> |
| 33F | 1129<br>(936; 1362)                      | 2026<br>(1684; 2437)          | 606<br>(507; 723)                             | 3175<br>(2579; 3908)          | 1353<br>(1037; 1765)                                | 2183<br>(1639; 2908)          |

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrična sredina titra; LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); n = število udeležencev; OPA = opsonofagocitna aktivnost; PPSV23 = pnevmokokno polisaharidno cepivo (23-valentno).

- Študijo 1006 so izvedli v Združenih državah Amerike in na Švedskem.
- Za rezultate preskusa pod LLOQ so v analizi določili vrednost  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost.
- Odrpno cepljenje s cepivom Prevenar 20.
- 2-stranski IZ na podlagi Studentove t-porazdelitve.

### Imunski odzivi pri posebnih populacijah

Posamezniki s spodaj opisanimi stanji imajo povečano tveganje za pnevmokokno bolezen.

Študij s cepivom Prevenar 20 pri posameznikih s srpastocelično anemijo, virusom HIV in PKMC niso izvedli.

Na voljo so izkušnje iz kliničnih študij s cepivom Prevenar 13 (konjugiranim pnevmokoknim cepivom, ki vsebuje 13 konjugatov polisaharidov, ki so prisotni tudi v cepivu Prevenar 20) pri otrocih in odraslih z velikim tveganjem za pnevmokokno okužbo, vključno z imunsko oslabljenimi otroki in odraslimi z okužbo z virusom HIV ali PKMC ter otroki s srpastocelično anemijo.

Pri udeležencih, ki so bili zdravi ali so imeli stabilne kronične bolezni, ki ne oslabijo imunskega sistema, je bil imunski odziv na cepivo Prevenar 20 v vseh analiziranih starostnih skupinah manjši v primerjavi s cepivom Prevenar 13, kljub doseganju vnaprej opredeljenih mejnih vrednosti za neinferiornost. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

### *Srpastocelična anemija*

Pri 158 otrocih in mladostnikih s srpastocelično anemijo, starih od 6 do < 18 let, ki so bili predhodno cepljeni z enim ali več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva vsaj 6 mesecev pred vključitvijo, so izvedli odrpno študijo z eno skupino z 2 odmerkoma cepiva Prevenar 13, ki so ju dali v razmaku 6 mesecev. Po prvem cepljenju je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjenih z vrednostma GMC IgG in GMT OPA, ki so bile statistično pomembno višje v primerjavi z ravnimi pred cepljenjem. Po drugem odmerku so bili imunski odzivi primerljivi z imunskimi odzivi po prvem odmerku. Ena leto po drugem odmerku so bile ravni protiteles, izmerjene z vrednostma GMC IgG in GMT OPA, višje od ravni pred prvim odmerkom cepiva Prevenar 13, razen vrednosti GMC IgG za serotipa 3 in 5, ki sta si bili številčno podobni.

### *Okužba z virusom HIV*

#### Otroci in odrasli, ki predhodno še niso bili cepljeni s pnevmokoknim cepivom

V študijo 6115A1-3002 (B1851021) so vključili 151 udeležencev, starih od 6 do < 18 let, in 152 udeležencev, starih  $\geq 18$  let, ki so bili okuženi z virusom HIV ( $\text{CD4} \geq 200$  celic/ $\mu\text{l}$ , virusno breme < 50 000 kopij/ml in brez aktivne bolezni, povezane s sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti [AIDS]) in predhodno še niso bili cepljeni s pnevmokoknim cepivom, ki so prejeli

3 odmerke cepiva Prevenar 13. V skladu s splošnimi priporočili so nato prejeli še enkratni odmerek cepiva PPSV23. Cepivi so prejeli v razmikih 1 meseca. Imunske odzive so ocenili pri 128-133 udeležencih, ki jih je bilo mogoče oceniti, starih od 6 do < 18 let, ter pri 131-137 udeležencih, ki jih je bilo mogoče oceniti, starih  $\geq 18$  let, približno 1 mesec po vsakem odmerku cepiva. Po prvem odmerku je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene na podlagi GMC IgG in GMT OPA, ki so bile statistično pomembno večje v primerjavi z ravnmi pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 so bili imunski odzivi podobni ali večji od tistih po prvem odmerku.

#### Odrasli, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom PPSV23

V študiji 6115A1-3017 (B1851028) so imunske odzive ocenili pri 329 udeležencih, starih  $\geq 18$  let, ki so bili okuženi z virusom HIV (število celic T CD4+  $\geq 200$  celic/ $\mu$ l in virusno breme < 50 000 kopij/ml) in so bili predhodno cepljeni s cepivom PPSV23 najmanj 6 mesecev pred vključitvijo. Udeleženci so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13: ob vključitvi ter 6 mesecev in 12 mesecev po prvem odmerku cepiva Prevenar 13. Po prvem cepljenju je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene na podlagi GMC IgG in GMT OPA, ki so bile statistično pomembno večje v primerjavi z ravnmi pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 so bili imunski odzivi primerljivi ali večji od tistih po prvem odmerku. Pri udeležencih, ki so predhodno prejeli 2 ali več odmerkov cepiva PPSV23, so opazili podoben imunski odziv kot pri udeležencih, ki so predhodno prejeli en sam odmerek.

#### Presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC)

V študijo 6115A1-3003 (B1851022) so vključili 61 udeležencev, starih od 2 do < 18 let, in 190 udeležencev, starih  $\geq 18$  let, z alogensko PKMC, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13 z najmanj 1-mesečnim razmikom med odmerki. Prvi odmerek so prejeli od 3 do 6 mesecev po PKMC. Četrty (poživitveni) odmerek cepiva Prevenar 13 so prejeli 6 mesecev po tretjem odmerku. V skladu s splošnimi priporočili so 1 mesec po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 prejeli enkratni odmerek cepiva PPSV23. Imunske odzive, ki so jih merili na podlagi GMC IgG, so ocenili pri 41–52 udeležencih, ki jih je bilo mogoče oceniti, starih od 2 do < 18 let, ter pri 127-159 udeležencih, ki jih je bilo mogoče oceniti, starih  $\geq 18$  let, približno 1 mesec po cepljenju. Cepivo Prevenar 13 je povzročilo zvišanje ravni protiteles po vsakem odmerku. Imunski odzivi po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 so bili pri vseh serotipih pomembno večji kot odzivi po tretjem odmerku, razen za serotip 3 v starostni skupini od 2 do < 18 let. Na splošno so imeli udeleženci, stari od 2 do < 18 let, na splošno večje imunske odzive, specifične za serotip, v primerjavi z udeleženci, stari  $\geq 18$  let.

Ta študija je pokazala, da so 4 odmerki cepiva Prevenar 13 povzročili koncentracije IgG v serumu, podobne tistim, ki jih je pri zdravih udeležencih iste starostne skupine povzročil en sam odmerek.

#### *Invazivna pnevmokokna bolezen (IPB)*

Učinkovitost cepiva Prevenar 13 proti IPB, povzročeni s serotipom, ki ga vsebuje cepivo, so ocenjevali v študiji SpIDnet, projektu okrepljenega spremljanja IPB v več evropskih državah. Na podlagi podatkov v 6-letnem obdobju (2012–2018) iz 10 centrov v 7 evropskih državah so za cepivo Prevenar 13 določili, da je učinkovitost proti IPB, ki jo povzročajo serotipi, prisotni v cepivu, pri otrocih, starih < 5 let, 84,2 % (95 % IZ, 79,0–88,1) pri tistih, ki so prejeli  $\geq 1$  odmerek cepiva Prevenar 13, in 88,7 % (95 % IZ, 81,7–92,7) pri tistih, ki so zaključili celotno shemo cepljenja.

## **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  
jantarna kislina  
polisorbat 80  
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Napolnjene injekcijske brizge je treba v hladilniku shranjevati v vodoravnem položaju, da čim bolj skrajšamo čas ponovnega suspendiranja.

Ne zamrzujte. Če je bilo cepivo zamrznjeno, ga zavržite.

Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Podatki o stabilnosti kažejo, da je cepivo stabilno 96 ur, če ga shranjujemo pri temperaturah od 8 °C do 25 °C, oziroma 72 ur, če ga shranjujemo pri temperaturah od 0 °C do 2 °C. Po izteku teh časovnih obdobj je treba cepivo Prevenar 20 uporabiti ali zavreči. Ti podatki so podani le kot smernice za zdravstvene delavce v primeru začasnih temperaturnih odklonov.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) s pokrovčkom konice brizge (sintetična guma iz mešanice izoprena in bromobutila) in batnim zamaškom (klorobutilna guma).

Velikosti pakiranja po 1, 10 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg, z iglo ali brez nje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

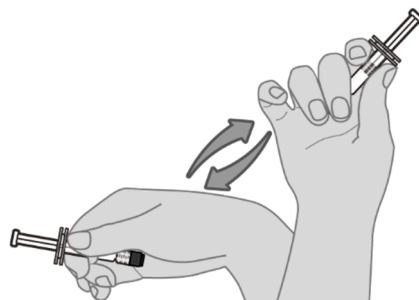
### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Med shranjevanjem lahko v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje suspenzijo, opazimo belo usedlino in bister supernatant. Napolnjene injekcijske brizge je treba shranjevati v vodoravnem položaju, da čim bolj skrajšamo čas ponovnega suspendiranja.

## Priprava za uporabo

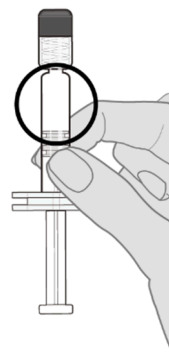
### **1. korak Ponovno suspendiranje cepiva**

Napolnjeno injekcijsko brizgo držite vodoravno med palcem in kazalcem ter jo močno stresajte, dokler vsebina injekcijske brizge ne postane homogena bela suspenzija. Če cepiva ni mogoče ponovno suspendirati, ga ne smete uporabiti.



### **2. korak Vizualni pregled**

Pred uporabo cepivo vizualno preglejte glede prisotnosti večjih delcev in obarvanosti. Če opazite večje delce ali obarvanost, cepiva ne smete uporabiti. Če cepivo ni homogena bela suspenzija, ponovite 1. in 2. korak.



### **3. korak Odstranitev pokrovčka injekcijske brizge**

Odstranite pokrovček injekcijske brizge z nastavka Luer Lock tako, da med držanjem nastavka Luer Lock počasi obrnete pokrovček v nasprotni smeri urnega kazalca.



Opomba: Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka injekcijske brizge ne potisnete izvlečenega bata v brizgo.

### **4. korak Pritrditev sterilne igle**

Iglo, ki je primerna za intramuskularno dajanje, pritrdite na napolnjeno injekcijsko brizgo tako, da držite nastavek Luer Lock in obrnete iglo v smeri urnega kazalca.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

EU/1/21/1612/001  
EU/1/21/1612/002  
EU/1/21/1612/003  
EU/1/21/1612/004  
EU/1/21/1612/005

EU/1/21/1612/006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. februar 2022

**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. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE (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. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Wyeth Pharmaceuticals LLC  
1 Burtt Road  
Andover, MA 01810  
ZDA

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

Wyeth Holdings LLC  
4300 Oak Park  
Sanford, NC 27330  
ZDA

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**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 sprosti 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.

## 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 farmakovigilančne 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 (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### • Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Do datuma                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1. Za nadaljnjo raziskavo dolgoročne učinkovitosti cepiva Prevenar 20 za aktivno imunizacijo za preprečevanje pljučnice, ki jo povzroča <i>Streptococcus pneumoniae</i> , mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate Študije B7471015 za več držav, tj. študija 4. faze z uporabo zasnove negativnega testa za oceno učinkovitosti cepiva Prevenar 20 proti radiološko potrjeni zunajbolnišnični pljučnici, povzročeni s serotipom, ki je prisoten v cepivu, pri odraslih $\geq 65$ let.                  | Rok za CSR<br>31. 12. 2027 |
| 2. Za nadaljnjo raziskavo dolgoročne učinkovitosti cepiva Prevenar 20 za aktivno imunizacijo za preprečevanje pljučnice, ki jo povzroča <i>Streptococcus pneumoniae</i> , mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate analize Študije B7471015, specifične za Evropo, tj. študija 4. faze z uporabo zasnove negativnega testa za oceno učinkovitosti cepiva Prevenar 20 proti radiološko potrjeni zunajbolnišnični pljučnici, povzročeni s serotipom, ki je prisoten v cepivu, pri odraslih $\geq 65$ let. | Rok za CSR<br>31. 12. 2030 |
| 3. Za nadaljnjo raziskavo dolgoročne učinkovitosti cepiva Prevenar 20 za aktivno imunizacijo za preprečevanje invazivne bolezni, ki jo povzroča <i>Streptococcus pneumoniae</i> , mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate opazovalne študije 4. faze v realnem svetu za oceno učinkovitosti cepiva Prevenar 20 proti invazivni pnevmokokni bolezni povzročeni s serotipom, ki je prisoten v cepivu, v Evropi, skladno z dogovorjenim protokolom.                                                       | Rok za CSR<br>31. 12. 2030 |

CSR: Clinical Study Report – Poročilo o klinični študiji

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA ŠKATLA**

**Pakiranje po 1, 10 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg, z iglo ali brez nje – Z MODRIM OKENCEM**

## **1. IME ZDRAVILA**

Prevenar 20 suspenzija za injiciranje  
cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (20-valentno, adsorbirano)

## **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 2,2 µg polisaharida vsakega od serotipov 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F in 4,4 µg polisaharida serotipa 6B, ki so konjugirani na nosilno beljakovino CRM<sub>197</sub>, adsorbirano na aluminijev fosfat.  
En odmerek (0,5 ml) vsebuje 0,125 mg aluminija.

## **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, jantarna kislina, polisorbat 80 in voda za injekcije.

## **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

suspenzija za injiciranje

1 enoodmerna (0,5 ml) napolnjena injekcijska brizga z ločeno iglo

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

10 enoodmernih (0,5 ml) napolnjenih injekcijskih brizg z ločenimi iglami

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

50 enoodmernih (0,5 ml) napolnjenih injekcijskih brizg z ločenimi iglami

50 enoodmernih (0,5 ml) napolnjenih injekcijskih brizg brez igel

## **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

samo za intramuskularno uporabo

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

## **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Priporočljivo je shranjevanje v vodoravnem položaju.

**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**

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

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

EU/1/21/1612/002 – pakiranje po 1 z ločeno iglo  
EU/1/21/1612/001 – pakiranje po 1 brez igle  
EU/1/21/1612/004 – pakiranje po 10 z ločenimi iglami  
EU/1/21/1612/003 – pakiranje po 10 brez igel  
EU/1/21/1612/006 – pakiranje po 50 z ločenimi iglami  
EU/1/21/1612/005 – pakiranje po 50 brez 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.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Napolnjene injekcijske brizge**

**1. IME ZDRAVILA**

Prevenar 20 suspenzija za injiciranje  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo dobro pretresite.

**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**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Prevenar 20 suspenzija za injiciranje

cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (20-valentno, adsorbirano)

▼ 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.

**Preden prejmete to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas 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 osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Prevenar 20 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Prevenar 20
3. Kako dajemo cepivo Prevenar 20
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Prevenar 20
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je cepivo Prevenar 20 in za kaj ga uporabljamo

Prevenar 20 je cepivo proti pnevmokokom, ki ga dajemo:

- **otrokom, starim od 6 tednov do manj kot 18 let**, za pomoč pri preprečevanju bolezni, kot so meningitis (vnetje možganskih ovojnic), sepsa ali bakteriemija (bakterije v krvnem obtoku), pljučnica (okužba pljuč) in okužbe ušesa (akutno vnetje srednjega ušesa), ki jih povzroča 20 tipov bakterije *Streptococcus pneumoniae*;
- **posameznikom, starim 18 let ali več**, za pomoč pri preprečevanju bolezni, kot so pljučnica (okužba pljuč), sepsa ali bakteriemija (bakterije v krvnem obtoku) in meningitis (vnetje možganskih ovojnic), ki jih povzroča 20 tipov bakterije *Streptococcus pneumoniae*.

Cepivo Prevenar 20 zagotavlja zaščito pred 20 tipi bakterije *Streptococcus pneumoniae*.

Cepivo 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 Prevenar 20

##### Cepiva Prevenar 20 ne smete prejeti

- če ste vi ali vaš otrok alergični (preobčutljivi) na učinkovine ali katerokoli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6) ali na katerokoli drugo cepivo, ki vsebuje davični toksoid.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred cepljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate ali ste v preteklosti vi ali vaš otrok imeli težave po kateremkoli odmerku cepiva Prevenar 20, na primer alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem;
- imate vi ali vaš otrok hudo bolezen ali visoko vročino. Samo blaga vročina ali okužba zgornjih dihal (na primer prehlad) nista razlog za odložitev cepljenja;
- imate vi ali vaš otrok kakršnekoli težave s krvavitvami ali se vam hitro pojavijo modrice;
- imate vi ali vaš otrok oslabiljen imunski sistem (na primer zaradi okužbe z virusom HIV); v tem primeru morda ne boste imeli popolne koristi od cepiva Prevenar 20.

Pred cepljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če je bil vaš otrok rojen veliko prezgodaj (v 28. tednu nosečnosti ali prej), saj lahko 2–3 dni po cepljenju pride do daljših posledic med vdihom, kot je običajno.

Tako kot vsa cepiva tudi cepivo Prevenar 20 ne zaščiti vseh cepljenih oseb.

Cepivo Prevenar 20 ščiti samo pred tistimi okužbami ušes, ki jih povzročajo tipi bakterije *Streptococcus pneumoniae*, proti katerim so razvili cepivo. Ne ščiti pa pred drugimi povzročitelji okužb, ki lahko povzročajo okužbe ušes.

### **Druga zdravila/cepiva in cepivo Prevenar 20**

Vaš otrok lahko prejme cepivo Prevenar 20 istočasno z drugimi rutinskimi otroškimi cepivi.

Odraslim lahko cepivo Prevenar 20 damo istočasno kot cepivo proti gripi (z inaktiviranim virusom gripe) na različni mesti injiciranja. Odvisno od ocene tveganja pri posamezniku, ki jo opravi zdravstveni delavec, bi lahko bilo priporočljivo cepljenji razmakniti za npr. 4 tedne.

Odraslim lahko cepivo Prevenar 20 damo istočasno kot mRNK cepivo proti COVID-19.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo ali če ste pred kratkim prejeli katerokoli drugo cepivo.

### **Nosečnost in dojenje**

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

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Cepivo Prevenar 20 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 ali upravljanja strojev.

### **Cepivo Prevenar 20 vsebuje polisorbata 80**

To cepivo vsebuje 0,1 mg polisorbata 80 na odmerek. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok kakršnokoli poznano alergijo.

### **Cepivo Prevenar 20 vsebuje natrij**

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

### 3. Kako dajemo cepivo Prevenar 20

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta injicirala priporočeni odmerek (0,5 ml) cepiva v nadlaket, vašemu otroku pa v nadlaket ali stegensko mišico.

#### Dojenčki, stari od 6 tednov do 15 mesecev

Vaš otrok lahko prejme začetno serijo 3 injekcij cepiva, ki ji sledi poživitveni odmerek.

- Prvo injekcijo lahko prejme že v starosti od 6 tednov do 8 tednov.
- Posamezno injekcijo bo otrok prejel ob različnem času, med odmerki pa mora miniti vsaj 4 tedne, razen zadnje injekcije (poživitveni odmerek), ki jo bo prejel v starosti od 11 do 15 mesecev.

Povedali vam bodo, kdaj mora vaš otrok priti po naslednjo injekcijo.

Glede uradnih priporočil v vaši državi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Nedonošenčki (rojeni prej kot v 37. tednu nosečnosti)

Vaš otrok bo prejel začetno serijo 3 injekcij, ki ji bo sledil poživitveni odmerek. Prvo injekcijo lahko prejme že v starosti 6 tednov, med odmerkoma pa mora miniti vsaj 4 tedne. V starosti od 11 do 15 mesecev bo vaš otrok prejel četrto injekcijo (poživitveni odmerek).

#### Necepljeni dojenčki, stari od 7 mesecev do manj kot 12 mesecev

Dojenčki, stari **od 7 mesecev do manj kot 12 mesecev**, morajo prejeti 3 injekcije. Prvi dve je treba dati v razmaku vsaj 4 tednov. Tretjo injekcijo bodo prejeli v drugem letu življenja.

#### Necepljeni otroci, stari od 12 mesecev do manj kot 24 mesecev

Otroci, stari **od 12 mesecev do manj kot 24 mesecev**, morajo prejeti 2 injekciji v razmaku vsaj 8 tednov.

#### Necepljeni otroci, stari od 2 leti do manj kot 5 let

Otroci, stari **od 2 leti do manj kot 5 let**, morajo prejeti 1 injekcijo.

#### Otroci, stari od 15 mesecev do manj kot 5 let, ki so bili predhodno polno cepljeni s cepivom Prevenar 13

Otroci, stari **od 15 mesecev do manj kot 5 let**, ki so bili predhodno polno cepljeni s cepivom Prevenar 13, bodo prejeli 1 injekcijo.

#### Otroci in mladostniki, stari od 5 let do manj kot 18 let, ne glede na predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13

Otroci in mladostniki, stari **od 5 let do manj kot 18 let**, prejmejo 1 injekcijo.

Če je vaš otrok predhodno prejel cepivo Prevenar 13, mora miniti vsaj 8 tednov, preden lahko prejme cepivo Prevenar 20.

#### Odrasli

Odrasli morajo prejeti eno injekcijo.

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

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Prevenar 20, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Posebne populacije

Posamezniki, za katere velja, da imajo veliko tveganje za pnevmokokno okužbo (kot so tisti s srpastocelično anemijo ali okužbo z virusom HIV), vključno s tistimi, ki so bili predhodno cepljeni s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom, lahko prejmejo vsaj 1 odmerek cepiva Prevenar 20.

Posamezniki s presajenimi krvotvornimi matičnimi celicami lahko prejmejo 3 injekcije, pri čemer prvo prejmejo 3 do 6 mesecev po presaditvi, med odmerki pa morajo miniti vsaj 4 tedni. Četrta injekcija (poživitveni odmerek) je priporočljiva 6 mesecev po tretji injekciji.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo Prevenar 20 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Resni neželeni učinki cepiva Prevenar 20**

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite znake naslednjih resnih neželenih učinkov (glejte tudi poglavje 2): otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela (edem), kratka sapa (dispneja), piskajoče dihanje (bronhospazem) – to so lahko znaki hude alergijske reakcije, kot je anafilaksija, vključno s šokom.

#### **Drugi neželeni učinki**

**Naslednji neželeni učinki vključujejo tiste, o katerih so poročali pri uporabi cepiva Prevenar 20 pri dojenčkih in otrocih (starih od 6 tednov do manj kot 5 let):**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- zmanjšan apetit,
- razdražljivost,
- zaspanost,
- vročina,
- na mestu injiciranja pri vseh otrocih: rdečina, zatrdlina ali oteklina, bolečina ali občutljivost,
- na mestu injiciranja po poživitvenem odmerku in pri otrocih, starih od 2 do manj kot 5 let: rdečina, zatrdlina ali oteklina, večja od 2,0 do 7,0 cm.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 odmerkov cepiva

- driska,
- bruhanje,
- izpuščaj,
- vročina (zvišana telesna temperatura 38,9 °C ali višja),
- na mestu injiciranja po začetni seriji injekcij: rdečina, zatrdlina ali oteklina, večja od 2,0 do 7,0 cm; bolečina ali občutljivost, ki ovira gibanje.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 odmerkov cepiva

- epileptični napadi (ali krči), vključno s tistimi, ki jih povzroča zvišana telesna temperatura,
- koprivnica (urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj),
- na mestu injiciranja: rdečina, zatrdlina ali oteklina, večja od 7,0 cm.

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 odmerkov cepiva

- alergijska (preobčutljivostna) reakcija na mestu injiciranja.

**Naslednje neželene učinke so opazili pri uporabi cepiva Prevenar 13 in se lahko pojavijo tudi pri uporabi cepiva Prevenar 20:**

- kolaps ali šoku podobno stanje (epizoda hipotonije z zmanjšano odzivnostjo),
- alergijska (preobčutljivostna) reakcija, vključno z otekanjem obraza in/ali ustnic,
- jok,
- nemiren spanec.

**Naslednji neželeni učinki vključujejo tiste, o katerih so poročali pri uporabi cepiva Prevenar 20 pri otrocih in mladostnikih (starih od 5 let do manj kot 18 let):**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- glavobol,
- bolečine v mišicah,
- na mestu injiciranja: bolečina, občutljivost, rdečina, zatrdlina ali oteklina,
- utrujenost.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 odmerkov cepiva

- bolečina v sklepih,
- na mestu injiciranja: bolečina ali občutljivost, ki ovira gibanje.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 odmerkov cepiva

- koprivnica (urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj),
- vročina.

**Naslednje neželene učinke so opazili pri uporabi cepiva Prevenar 13 in se lahko pojavijo tudi pri uporabi cepiva Prevenar 20:**

- driska,
- bruhanje,
- zmanjšan apetit,
- razdražljivost,
- zaspanost,
- nemiren spanec,
- izpuščaj.

Pri otrocih in mladostnikih z okužbo z virusom HIV, srpastocelično anemijo ali presaditvijo krvotvornih matičnih celic so bili neželeni učinki podobni, vendar so se bruhanje, driska, vročina, bolečine v sklepih in na mestu injiciranja: bolečina ali občutljivost, ki ovira gibanje, pojavljali zelo pogosto.

**Naslednje neželene učinke so opazili pri uporabi cepiva Prevenar 13 pri otrocih v obdobju trženja in se lahko pojavijo tudi pri uporabi cepiva Prevenar 20:**

- huda alergijska reakcija, vključno s šokom (srčno-žilni kolaps), otekanje ustnic, obraza ali žrela (angioedem),
- povečane bezgavke ali žleze (limfadenopatija) v bližini mesta cepljenja, na primer pod pazduho ali v dimljah,
- na mestu injiciranja: koprivnica (urtikarija), rdečina in draženje (dermatitis) ter srbenje (pruritus),
- izpuščaj, ki povzroča srbeče rdeče lise (multiformni eritem).

**Naslednji neželeni učinki vključujejo tiste, o katerih so poročali pri uporabi cepiva Prevenar 20 pri odraslih:**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- glavobol,
- bolečina v sklepih in bolečine v mišicah,
- bolečina/občutljivost na mestu injiciranja in utrujenost.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 odmerkov cepiva

- otekanje na mestu injiciranja, rdečina na mestu injiciranja in zvišana telesna temperatura.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 odmerkov cepiva

- driska, občutek siljenja na bruhanje in bruhanje,
- izpuščaj in otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju (angioedem),
- srbenje na mestu injiciranja, otekline bezgavke v vratu, pod pazduho ali v dimljah (limfadenopatija), koprivnica na mestu injiciranja (urtikarija) in mrzlica.

**Naslednje neželene učinke so opazili pri uporabi cepiva Prevenar 13 in se lahko pojavijo tudi pri uporabi cepiva Prevenar 20:**

- izpuščaj, ki povzroča srbeče rdeče lise (multiformni eritem),
- draženje na mestu injiciranja,
- zmanjšan apetit,
- omejena sposobnost premikanja roke.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli 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 Prevenar 20**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

Cepivo Prevenar 20 je treba uporabiti čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Ne zamrzujte. Če je bilo cepivo zamrznjeno, ga zavržite.

Podatki o stabilnosti kažejo, da je cepivo stabilno 96 ur, če ga shranjujemo pri temperaturah od 8 °C do 25 °C, oziroma 72 ur, če ga shranjujemo pri temperaturah od 0 °C do 2 °C. Po izteku teh časovnih obdobj je treba cepivo Prevenar 20 uporabiti ali zavreči. Ti podatki so podani le kot smernice za zdravstvene delavce v primeru začasnih temperaturnih odklonov.

Napolnjene injekcijske brizge je treba v hladilniku shranjevati v vodoravnem položaju, da čim bolj skrajšamo čas ponovnega suspendiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje cepivo Prevenar 20**

Učinkovine so polisaharidi, konjugirani na beljakovino CRM<sub>197</sub>, ki vključujejo:

- 2,2 mikrograma polisaharida vsakega od serotipov 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F in 33F;
- 4,4 mikrograma polisaharida serotipa 6B.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 51 mikrogramov nosilne beljakovine CRM<sub>197</sub>, adsorbirane na aluminijev fosfat (0,125 mg aluminija).

Druge sestavine cepiva so natrijev klorid, jantarna kislina, polisorbat 80 in voda za injekcije.

### **Izgled cepiva Prevenar 20 in vsebina pakiranja**

Cepivo je bela suspenzija za injiciranje v enodmerni napolnjeni injekcijski brizgi (0,5 ml). Na voljo je v velikostih pakiranja po 1, 10 in 50 napolnjenih injekcijskih brizg z iglami ali brez njih. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:  
Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgium

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

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

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

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: + 36 1 488 37 00

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 356 21344610

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Polska**

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

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

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>.

---

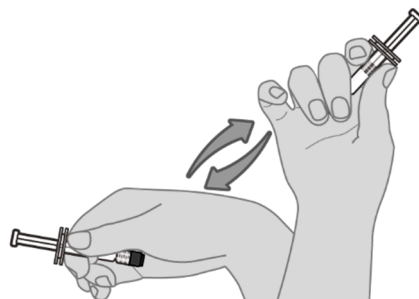
## Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Med shranjevanjem lahko opazite belo usedlino in bister supernatant. To niso znaki kvarjenja. Napolnjene injekcijske brizge je treba shranjevati v vodoravnem položaju, da čim bolj skrajšate čas ponovnega suspendiranja.

### Priprava za uporabo

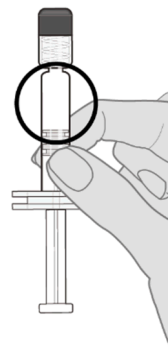
#### **1. korak Ponovno suspendiranje cepiva**

Napolnjeno injekcijsko brizgo držite vodoravno med palcem in kazalcem ter jo močno stresajte, dokler vsebina injekcijske brizge ne postane homogena bela suspenzija. Če cepiva ni mogoče ponovno suspendirati, ga ne smete uporabiti.



#### **2. korak Vizualni pregled**

Pred uporabo cepivo vizualno preglejte glede prisotnosti večjih delcev in obarvanja. Če opazite večje delce ali obarvanost, cepiva ne smete uporabiti. Če cepivo ni homogena bela suspenzija, ponovite 1. in 2. korak.



#### **3. korak Odstranitev pokrovčka injekcijske brizge**

Odstranite pokrovček injekcijske brizge z nastavka Luer Lock tako, da med držanjem nastavka Luer Lock počasi obrnete pokrovček v nasprotni smeri urnega kazalca.



Opomba: Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka injekcijske brizge ne potisnete izvlečenega bata v brizgo.

#### **4. korak Pritrditev sterilne igle**

Iglo, ki je primerna za intramuskularno dajanje, pritrdite na napolnjeno injekcijsko brizgo tako, da držite nastavek Luer Lock in obrnete iglo v smeri urnega kazalca.

Dajte celoten odmerek.

Cepivo Prevenar 20 je samo za intramuskularno uporabo.

Cepiva Prevenar 20 ne smete mešati z nobenim drugim cepivom ali zdravilom v isti injekcijski brizgi.

Cepivo Prevenar 20 lahko daste istočasno z drugimi cepivi za otroške bolezni; v tem primeru je treba uporabiti različna mesta cepljenja.

Odraslim lahko cepivo Prevenar 20 daste sočasno s cepivom proti sezonski gripi (štirivalentno cepivo proti gripi; s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom). Pri posameznikih z osnovnimi boleznimi, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav življenjsko ogrožajoče pnevmokokne bolezni,

lahko razmislite o ločenem dajanju štirivalentnega cepiva proti gripi in cepiva Prevenar 20 (npr. v razmiku približno 4 tednov). Cepivi je treba injicirati na različni mesti.

Odraslim lahko cepivo Prevenar 20 daste sočasno z mRNK cepivom proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi).

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