

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prevenar 20 инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (20-валентна, адсорбирана)
[pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed)]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза (0,5 ml) съдържа:

| | |
|--|--------|
| Пневмококов полизахарид серотип 1 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 3 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 4 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 5 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 6A ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 6B ^{1,2} | 4,4 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 7F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 8 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 9V ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 10A ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 11A ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 12F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 14 ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 15B ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 18C ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 19A ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 19F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 22F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 23F ^{1,2} | 2,2 µg |
| Пневмококов полизахарид серотип 33F ^{1,2} | 2,2 µg |

¹Конюгиран с CRM₁₉₇ носещ белтък (приблизително 51 µg на доза)

²Адсорбиран върху алуминиев фосфат (0,125 mg алуминий на доза)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия.

Ваксината представлява хомогенна бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване, пневмония и остър среден отит, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, при кърмачета, деца и юноши на възраст от 6 седмици

до по-малко от 18 години.

Активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване и пневмония, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, при лица на 18 и повече години.

За информация относно предпазване от конкретни пневмококови серотипове вижте точки 4.4 и 5.1.

Prevenar 20 трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчва се кърмачетата, които получат първа доза Prevenar 20, да завършат пълния курс на ваксинация с Prevenar 20.

| Схема на ваксиниране при кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 15 месеца | |
|---|--|
| <i>Серия от 4 дози (първична серия от три дози, последвана от бустер доза)</i> | Първичната серия при кърмачета се състои от 3 дози, всяка по 0,5 ml, като първата доза обикновено се прилага на възраст 2 месеца и с интервал от най-малко 4 седмици между дозите. Първата доза може да бъде приложена още на 6-седмична възраст. Препоръчва се четвъртата (бустер) доза да бъде приложена на възраст между 11 и 15 месеца (вж. точка 5.1). |
| Схема за ваксинация на лица на възраст 18 и повече години | |
| <i>Лица на възраст 18 и повече години</i> | Prevenar 20 трябва да се прилага като единична доза при лица на 18 и повече години. Необходимостта от реваксинация с последваща доза Prevenar 20 не е установена. Липсват данни за следваща ваксинация с други пневмококови ваксини или бустер доза за Prevenar 20. Въз основа на клиничния опит с Prevenar 13 (пневмококова конюгатна ваксина, съдържаща 13 полизахаридни конюгата, които се съдържат и в Prevenar 20), ако използването на 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (Pneumovax 23 [PPSV23]) се счита за уместно, първо трябва да се приложи Prevenar 20 (вж. точка 5.1). |

Педиатрична популация

Липсват или са налични само ограничени данни за Prevenar 20 при кърмачета под 6 седмици, недоносени, по-големи неваксинирани или частично ваксинирани кърмачета и деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Препоръките за дозата по-долу са базирани главно на опита с Prevenar 13.

Кърмачета на възраст под 6 седмици

Безопасността и ефикасността на Prevenar 20 при кърмачета на възраст под 6 седмици не са установени. Липсват данни.

Недоносени кърмачета (под 37 гестационна седмица)

Препоръчителната ваксинационна серия за Prevenar 20 се състои от четири дози, всяка по 0,5 ml. Първичната серия при кърмачета се състои от три дози, като първата доза се прилага на възраст 2 месеца и с интервал от най-малко 4 седмици между дозите. Първата доза може да

бъде приложена още на възраст 6 седмици. Препоръчва се четвъртата (бустер) доза да бъде приложена на възраст между 11 и 15 месеца (вж. точки 4.4 и 5.1).

Неваксинирани кърмачета на възраст от 7 месеца до по-малко от 12 месеца

Две дози, всяка по 0,5 ml, с интервал от най-малко 4 седмици между дозите. Препоръчва се третата доза да е през втората година от живота.

Неваксинирани деца на възраст от 12 месеца до по-малко от 24 месеца

Две дози, всяка по 0,5 ml, с интервал от най-малко 8 седмици между дозите.

Неваксинирани деца на възраст от 2 години до по-малко от 5 години

Една единична доза 0,5 ml.

Деца на възраст от 15 месеца до по-малко от 5 години, изцяло ваксинирани с Prevenar 13

Една единична доза (0,5 ml), приложена на индивидуална основа в зависимост от официалните препоръки за индуциране на имунни отговори към допълнителните серотипове.

Ако е приложена Prevenar 13, трябва да има интервал от най-малко 8 седмици преди прилагане на Prevenar 20 (вж. точка 5.1).

Деца и юноши на възраст от 5 години до по-малко от 18 години, независимо от предходна ваксинация с Prevenar 13

Една единична доза (0,5 ml), приложена на индивидуална основа в зависимост от официалните препоръки.

Ако е приложена Prevenar 13, трябва да има интервал от най-малко 8 седмици преди прилагане на Prevenar 20 (вж. точка 5.1).

Специални популации

Липсват данни за Prevenar 20 при специални популации.

Наличен е опит от клинични проучвания с Prevenar 13 (пневмококова конюгатна ваксина, съдържаща 13 полизахаридни конюгата, които се съдържат и в Prevenar 20) при деца и възрастни с висок риск от пневмококова инфекция, включително имунокомпрометирани деца и възрастни с инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) или трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК) и деца със сърповидно-клетъчна болест (СКБ) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Въз основа на тези данни се препоръчва следната дозировка на Prevenar 13:

- При лицата с по-висок риск от пневмококова инфекция (напр. лица със СКБ или инфекция с HIV), включително тези с предходна ваксинация с 1 или повече дози от PPSV23, се препоръчва да получат поне 1 доза Prevenar 13.
- При лицата с ТХСК препоръчителната ваксинационна серия с Prevenar 13 се състои от 4 дози, всяка по 0,5 ml. Първичната серия се състои от 3 дози, като първата доза се прилага 3 до 6 месеца след ТХСК и с интервал от най-малко 4 седмици между дозите. Препоръчва се бустер доза 6 месеца след третата доза (вж. точка 5.1).

Препоръчителните дози Prevenar 13 могат да се вземат предвид като насоки при ваксинирането с Prevenar 20 във високорисковите популации. За информация относно отговорите към пневмококови ваксини при имунокомпрометирани лица моля, вижте също точки 4.4 и 5.1.

Начин на приложение

Само за интрамускулно приложение.

Ваксината (0,5 ml) трябва да се прилага чрез интрамускулна инжекция. Предпочитаните места са антеролатералната част на бедрото (*musculus vastus lateralis*) при кърмачета или делтоидният мускул в горната част на ръката при деца и възрастни. Prevenar 20 трябва да се прилага, като се обръща специално внимание да се избягва инжектиране във или в близост до нерви и кръвоносни съдове.

За указания относно работата с ваксината преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към дифтериен токсид.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не инжектирайте Prevenar 20 вътресъдово.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

Както при всички ваксини за инжектиране, трябва винаги да има готовност за прилагане на подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на рядка анафилактична реакция след приложението на ваксината.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да бъде отложена при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция, като простуда, не трябва да стане причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и коагулационни нарушения

Ваксината трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването, тъй като е възможно да възникне кървене след интрамускулно приложение.

Рискът от кървене при пациентите с нарушения на коагулацията трябва да бъде внимателно оценен преди интрамускулно приложение на каквито и да е ваксини, и трябва да се обмисли подкожно приложение, ако потенциалната полза несъмнено превишава рисковете.

Предпазване от пневмококово заболяване

Prevenar 20 може да защити само срещу *Streptococcus pneumoniae* серотиповете, включени във ваксината, и няма да предостави защита срещу други микроорганизми, които предизвикват инвазивно заболяване, пневмония или среден отит (СО). Както при всяка ваксина, Prevenar 20 може да не предостави защита от инвазивно пневмококово заболяване (ИПЗ), пневмония или

СО при всички лица, получили ваксината. За актуалната епидемиологична информация във Вашата държава трябва да се консултирате със съответната национална организация.

Имунокомпрометирани лица

Не са налични данни относно безопасността и имуногенността на Prevenar 20 за лица в имунокомпрометирани групи. Ваксиниране трябва да се обмисли на индивидуална основа.

Въз основа на опита с пневмококови ваксини някои лица с променена имунокомпетентност може да имат намалени отговори към Prevenar 20.

При лицата с нарушен имуноен отговор, независимо дали е поради използване на имunosупресивна терапия, генетичен дефект, инфекция с HIV или други причини, може да се наблюдава по-слабо образуване на антитела в отговор на активната имунизация. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна.

Налични са данни относно безопасността и имуногенността при Prevenar 13 (пневмококова конюгатна ваксина, състояща се от 13 полизахаридни конюгата, които се съдържат и в Prevenar 20) за лица с инфекция с HIV, СКБ или с ТХСК (вж. точки 4.8 и 5.1). Prevenar 20 трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

При възрастни в рамките на всички проучени възрастови групи официалните критерии за неинфериорност са удовлетворени, въпреки че са наблюдавани числено по-ниски средни геометрични титри (GMT) при Prevenar 20 за повечето от серотиповете, в сравнение с Prevenar 13 (вж. точка 5.1). При деца числено по-ниски средни геометрични концентрации (GMC) на имуноглобулин G (IgG) са наблюдавани при всички съответстващи серотипове в сравнение с Prevenar 13 (вж. точка 5.1). Клиничното значение на тези наблюдения при имунокомпрометирани лица не е известно.

Педиатрична популация

При прилагането на първичната ваксинационна серия на родени много преди термина кърмачета (родени по-рано или в 28 гестационна седмица) и особено при тези с анамнеза за недоразвита дихателна система трябва да се има предвид потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането за 48 – 72 часа. Тъй като ползата от ваксинирането при тази група кърмачета е голяма, ваксинирането не трябва да се отменя или отлага.

Помощно вещество

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Различните инжекционни ваксини винаги трябва да се прилагат на различни места на ваксиниране.

Не смесвайте Prevenar 20 с други ваксини/лекарствени продукти в една и съща спринцовка.

Педиатрична популация

При кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до по-малко от 5 години Prevenar 20 може да се прилага едновременно с всеки от следните ваксинални антигени като моновалентни или комбинирани ваксини: дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна), хепатит В, *Haemophilus influenzae* тип б, полиомиелит (инактивирана), морбили, паротит и рубеола, и варицела. В

клинични изпитвания е разрешено съпътстващо прилагане на ваксини срещу ротавирус с Prevenar 20 и не са наблюдавани съображения, свързани с безопасността.

Лица на възраст 18 и повече години

Prevenar 20 може да бъде прилагана едновременно със сезонна ваксина срещу грип (QIV; повърхностен антиген, инактивиран, с адювант). При участници с подлежащи състояния, свързани с висок риск от развитие на животозастрашаващо пневмококово заболяване, може да се обмисли разделяне на приложението на QIV и Prevenar 20 във времето (напр. с интервал от приблизително 4 седмици). В двойносляпо, рандомизирано проучване (B7471004) при възрастни на 65 и повече години имунният отговор е формално неинфериорен, но се наблюдават числено по-ниски титри за всички пневмококови серотипове, включени в Prevenar 20, при съпътстващо приложение със сезонна ваксина срещу грип (QIV, повърхностен антиген, инактивиран, с адювант) в сравнение със самостоятелно приложение на Prevenar 20. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна.

Prevenar 20 може да се прилага едновременно с иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана).

Липсват данни за съпътстващо приложение на Prevenar 20 с други ваксини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Prevenar 20 при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност.

Приложението на Prevenar 20 по време на бременност трябва да се обмисля само когато потенциалните ползи превишават каквито и да е потенциални рискове за майката и плода.

Кърмене

Не е известно дали Prevenar 20 се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Prevenar 20 върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета при жени (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Prevenar 20 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от реакциите, споменати в точка 4.8, могат да повлияят временно на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Педиатрична популация

Безопасността на Prevenar 20 е оценена при 5 987 участници на възраст от 6 седмици до по-

малко от 18 години в пет клинични изпитвания (едно изпитване фаза 2 и четири изпитвания фаза 3), четири рандомизирани, двойнослепи, активно контролирани клинични изпитвания и едно клинично изпитване с едно рамо; 3 664 участници получават най-малко 1 доза Prevenar 20 и 2 323 участници получават Prevenar 13 (контролна ваксина).

Участници на възраст от 6 седмици до по-малко от 15 месеца

Проведени са клинични изпитвания при здрави кърмачета на възраст от 6 седмици до по-малко от 15 месеца с използване на 3-дозова схема или 4-дозова схема (вж. точка 5.1). В тези проучвания при кърмачета 5 156 участници получават най-малко 1 доза от ваксината: 2 833 получават Prevenar 20 и 2 323 получават Prevenar 13. Като цяло приблизително 90% от участниците във всяка група получават всички дози според указаната в проучването доза в ранна детска възраст. Във всички проучвания локалните реакции и системните събития са събрани след всяка доза, а нежеланите събития (НС) са събрани във всички проучвания от първата доза до 1 месец след последната ваксинация на кърмачето и от дозата на малкото дете до 1 месец след дозата на малкото дете. Сериозните нежелани събития са оценени до 1 месец след последната доза в изпитването фаза 3 B7471012 (проучване 1012) и до 6 месеца след последната доза в изпитванията фаза 3 (проучвания 1011, 1013) и изпитване фаза 2 (проучване 1003).

Prevenar 20 се понася добре при приложение в серия с 3 дози и 4 дози при проучваните популации кърмачета с ниска честота на тежки локални реакции и системни събития, като повечето реакции отзвучават в рамките на 1 до 3 дни. Процентите на участниците с локални реакции и системни събития след Prevenar 20 като цяло са сходни с тези след Prevenar 13. Най-често съобщаваните локални реакции и системни събития след която и да е доза Prevenar 20 са раздразнителност, сънливост и болка на мястото на инжектиране. В тези проучвания Prevenar 20 се прилага съпътстващо или е разрешено да се прилага с определени рутинни педиатрични ваксини (вж. точка 4.5).

Проучване 1012 е основно, двойносляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване фаза 3, при което 601 здрави кърмачета получават Prevenar 20 в 3-дозова серия. Най-често съобщаваните (> 10%) нежелани реакции след която и да е доза Prevenar 20 са раздразнителност (71,0% до 71,9%), сънливост/по-продължителен сън (50,9% до 61,2%), болка на мястото на инжектиране (22,8% до 42,4%), намален апетит (24,7% до 39,3%), зачервяване на мястото на инжектиране (25,3% до 36,9%), подуване на мястото на инжектиране (21,4% до 29,8%) и повишена температура $\geq 38,0$ °C (8,9% до 24,3%). Повечето нежелани реакции възникват в рамките на 1 до 2 дни след ваксиниране и са леки или умерени по тежест и с кратка продължителност (1 до 2 дни).

Проучвания 1011, 1013 и 1003 са двойнослепи, рандомизирани, активно контролирани изпитвания, в които са включени 2 232 здрави кърмачета, ваксинирани с Prevenar 20 с 4-дозова схема. Най-често съобщаваните (> 10%) нежелани реакции, наблюдавани след която и да е доза Prevenar 20 при кърмачета, са раздразнителност (58,5% до 70,6%), сънливост/по-продължителен сън (37,7% до 66,2%), болка на мястото на инжектиране (32,8% до 45,5%), намален апетит (23,0% до 26,4%), зачервяване на мястото на инжектиране (22,6% до 24,5%) и подуване на мястото на инжектиране (15,1% до 17,6%). Повечето нежелани реакции са леки или умерени след ваксиниране, като повечето реакции отзвучават в рамките на 1 до 3 дни. Сериозни реакции се съобщават нечесто.

В проучване 1013 локалните реакции и системните събития в подгрупата на недоносените кърмачета (111 кърмачета, родени на 34 до по-малко от 37 гестационна седмица) са сходни или по-ниски от тези при родените на термина деца в проучването. В подгрупата на недоносените честотата на съобщените локални реакции е от 31,7% до 55,3% в групата на Prevenar 20, а всяко системно събитие е от 65,0% до 85,5% в групата на Prevenar 20.

Участници на възраст от 15 месеца до по-малко от 18 години

В изпитване фаза 3 B7471014 (проучване 1014) 831 участници на възраст от 15 месеца до по-малко от 18 години получават единична доза Prevenar 20 в четири възрастови групи (209 участници на възраст от 15 до по-малко от 24 месеца; 216 участници на възраст от 2 години до по-малко от 5 години; 201 участници на възраст от 5 години до по-малко от 10 години; и 205 участници на възраст от 10 години до по-малко от 18 години). Участниците на възраст по-малко от 5 години са получили най-малко 3 предходни дози Prevenar 13.

Най-често съобщаваните (> 10%) нежелани реакции, наблюдавани след която и да е доза Prevenar 20 при участници на възраст под 2 години са раздразнителност (61,8%), болка на мястото на инжектиране (52,5%), сънливост/по-продължителен сън (41,7%), зачервяване на мястото на инжектиране (37,7%), намален апетит (25,0%), подуване на мястото на инжектиране (22,1%) и повишена температура $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (11,8%). При участниците на възраст 2 или повече години най-често съобщаваните нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (66,0% до 82,9%), мускулна болка (26,5% до 48,3%), зачервяване на мястото на инжектиране (15,1% до 39,1%), умора (27,8% до 37,2%), главоболие (5,6% до 29,3%) и подуване на мястото на инжектиране (15,6% до 27,1%).

Участници на 18 и повече години

Безопасността на Prevenar 20 е оценена при 4 552 участници на възраст 18 и повече години в шест клинични изпитвания (две фаза 1, едно фаза 2 и три фаза 3), както и при 2 496 участници в контролните групи.

В изпитванията фаза 3 Prevenar 20 получават 4 263 участници. Това включва 1 798 участници на 18 до 49 години, 334 участници на 50 до 59 години, както и 2 131 участници на 60 и повече години (1 138 са на възраст 65 и повече години). От участниците, получили Prevenar 20 в изпитвания фаза 3, 3 639 възрастни не са получавали пневмококови ваксини, 253 са получили преди това Pneumovax 23 (пневмококова полизахаридна ваксина [23-валентна]; PPSV23) (≥ 1 до ≤ 5 години преди включване в проучването), 246 са получили преди това само Prevenar 13 (≥ 6 месеца преди включване в проучването), а 125 са получили преди това Prevenar 13, последвано от PPSV23 (дозата PPSV23 ≥ 1 година преди включване в проучването).

Участниците в изпитването B7471007 фаза 3 (основно проучване 1007) са оценявани за нежелани събития в продължение на 1 месец след ваксиниране и за сериозни нежелани събития до 6 месеца след ваксиниране. Това проучване включва 447 участници на възраст от 18 до 49 години, 445 участници на възраст от 50 до 59 години, 1 985 участници на възраст от 60 до 64 години, 624 участници на възраст от 65 до 69 години, 319 участници на възраст от 70 до 79 години и 69 участници на възраст ≥ 80 години.

При участници на възраст от 18 до 49 години в проучвания 1007 и проучване B7471008 фаза 3 (Проучване за консистентност на партидата 1008), най-често съобщаваните нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (79,2%), мускулна болка (62,9%), умора (46,7%), главоболие (36,7%) и болка в ставите (16,2%). При участници на възраст от 50 до 59 години в проучване 1007 най-често съобщаваните нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (72,5%), мускулна болка (49,8%), умора (39,3%), главоболие (32,3%) и болка в ставите (15,4%). При участници на възраст ≥ 60 години в проучване 1007 най-често съобщаваните нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (55,4%), мускулна болка (39,1%), умора (30,2%), главоболие (21,5%) и болка в ставите (12,6%). Тези реакции обикновено са леки или умерени по интензитет и отшумяват в рамките на няколко дни след ваксинирането.

Проучване B7471006 фаза 3 (проучване 1006) оценява Prevenar 20 при участници на възраст ≥ 65 години с вариращ предходен пневмококов статус (предшестваща PPSV23, предшестваща Prevenar 13 или предшестваща Prevenar 13, последвана от PPSV23). В това проучване най-често

съобщаваните нежелани реакции при участници са сходни по честота с описаните при участници на възраст ≥ 60 години в проучване 1007, с малко по-висока честота за болка на мястото на инжектиране (61,2%) при участници с предшестваща Prevenar 13, и болка в ставите (16,8%) при участници с предшестваща Prevenar 13, последвана от PPSV23.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблични списъци на нежеланите реакции от клинични изпитвания фаза 2 при кърмачета, клинични изпитвания фаза 3 при педиатричната популация и при възрастни и постмаркетинговият опит са представени по-долу.

Нежелани реакции от клинични изпитвания

Тъй като Prevenar 20 съдържа същите 13 специфични за серотипа капсулни полизахаридни конюгати и същите помощни вещества като Prevenar 13, нежеланите реакции, вече идентифицирани за Prevenar 13, са приети за Prevenar 20. В таблица 1 са представени нежеланите реакции, съобщени в изпитване фаза 2 при кърмачета и изпитвания фаза 3 при педиатричната популация и при възрастни въз основа на най-високата честота сред нежеланите реакции, локалните реакции или системните събития след ваксиниране в която и да е група на Prevenar 20 или интегрирания набор данни. Данните от клинични изпитвания при кърмачета отразяват едновременно приложение на Prevenar 20 с други рутинни ваксини в детската възраст.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и в низходящ ред по отношение на тяхната честота и сериозност. Честотата е дефинирана като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания на Prevenar 20

| Системо-органен клас | Нежелани реакции | Честота | | |
|--------------------------------------|---|--|---|--------------------------|
| | | Кърмачета/деца/юноши | | Възрастни |
| | | Възраст от 6 седмици до по-малко от 5 години | Възраст 5 години до по-малко от 18 години | |
| Нарушения на имунната система | Реакция на свръхчувствителност, включително подуване на лицето, диспнея, бронхоспазъм | Редки ^a | - | Нечести |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Намален апетит | Много чести | Много чести ^a | Много чести ^a |
| Психични нарушения | Раздразнителност | Много чести | Много чести ^a | - |
| | Плач | Нечести ^a | - | - |
| Нарушения на нервната система | Сънливост/по-продължителен сън | Много чести | Много чести ^a | - |
| | Гърчове (включително фебрилни гърчове) | Нечести | - | - |
| | Хипотоничен-хипореактивен епизод | Редки ^a | - | - |
| | Неспокоен сън/намален сън | Много чести ^a | Много чести ^a | - |

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания на Prevenar 20

| Системо- органен клас | Нежелани реакции | Честота | | | |
|--|---|--|--|----------------------|---|
| | | Кърмачета/деца/юноши | | Възрастни | |
| | | Възраст от 6 седмици до по- малко от 5 години | Възраст 5 години до по-малко от 18 години | | |
| | Главоболие | - | Много чести | Много чести | |
| Стомашно- чревни нарушения | Диария | Чести | Чести ^a | Нечести ^b | |
| | Гадене | - | - | Нечести | |
| | Повръщане | Чести | Чести ^a | Нечести ^b | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив | Чести | Чести ^a | Нечести ^b | |
| | Ангиедем | - | - | Нечести | |
| | Уртикария или подобен на уртикария обрив | Нечести | Нечести | - | |
| Мускулно- скелетни мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан | Мускулна болка | - | Много чести | Много чести | |
| | Ставна болка | - | Чести | Много чести | |
| Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение | Повишена температура (пирексия) | Много чести | Нечести | Чести | |
| | Повишена температура над 38,9°C | Чести | - | - | |
| | Умора | - | Много чести | Много чести | |
| | Еритем на мястото на ваксиниране | Много чести | Много чести | Чести ^b | |
| | Индурация/оток на мястото на ваксиниране | Много чести | Много чести | Чести ^b | |
| | Еритем/оток на мястото на ваксиниране (>2,0 – 7,0 cm) | Много чести (след прилагане на малки и по-големи деца [възраст от 2 до <5 години]) | - | - | - |
| | | Чести (след серия при кърмачета) | - | - | - |
| | Еритем или индурация/оток на мястото на ваксиниране (> 7,0 cm) | Нечести | - | - | |
| | Болка/чувствителност на мястото на ваксиниране | Много чести | Много чести | Много чести | |
| Болка/чувствителност на мястото на ваксиниране, | Чести | Чести | Много чести ^a | | |

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания на Prevenar 20

| Системо- органен клас | Нежелани реакции | Честота | | |
|--------------------------|---|---|--|----------------------|
| | | Кърмачета/деца/юноши | | Възрастни |
| | | Възраст от 6 седмици до по- малко от 5 години | Възраст 5 години до по-малко от 18 години | |
| | предизвикваща ограничено движение на крайника | | | |
| | Пруритус на мястото на ваксиниране | - | - | Нечести |
| | Лимфаденопатия | - | - | Нечести |
| | Уртикария на мястото на ваксиниране | - | - | Нечести |
| | Втрисане | - | - | Нечести ^б |
| | Свърхчувствителност на мястото на ваксиниране | Редки ^в | - | - |

- а. Тази честота е базирана на нежеланите реакции (НР), съобщени в клинични изпитвания с Prevenar 13, тъй като не е съобщена при изпитвания на Prevenar 20 при кърмачета (фаза 2 и 3), деца и юноши до по-малко от 18 години и възрастни на 18 и повече години (фаза 3), следователно честотата е неизвестна.
- б. Събития, съобщени от клинични изпитвания при възрастни с Prevenar 13 с честота много чести ($\geq 1/10$).
- в. НР, които не са съобщени при Prevenar 13, въпреки че уртикария на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране и дерматит на мястото на инжектиране са съобщени при постмаркетинговия опит с Prevenar 13.

Безопасност при съпътстващо приложение на ваксина при възрастни

Когато Prevenar 20 се прилага на възрастни ≥ 65 години с третата (бустер) доза на иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана), като цяло профилът на поносимост е подобен на този при самостоятелно приложение на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана). Наблюдавани са няколко разлики в профила на безопасност в сравнение със самостоятелното приложение на Prevenar 20. В изпитването В7471026 фаза 3 (проучване 1026) се съобщават пирексия (13,0%) и втрисане (26,5%) като „много чести“ при едновременно приложение. Получено е също едно съобщение за замаяност (0,5%) в групата на едновременно приложение.

Нежелани реакции от постмаркетинговия опит

В таблица 2 са включени нежеланите реакции, спонтанно съобщени по време на постмаркетинговата употреба на Prevenar 13 при педиатричната популация и при възрастни, които може да се появят и при Prevenar 20. Постмаркетинговият опит относно безопасността при Prevenar 13 е приложим за Prevenar 20, тъй като Prevenar 20 съдържа всичките компоненти (полизахаридни конюгати и помощни вещества) на Prevenar 13. Тези събития са съобщени доброволно от популация с несигурен размер. Следователно не може надеждно да се изчисли тяхната честота или да се установи за всички събития причинно-следствена връзка с експозицията на ваксината.

Таблица 2. Нежелани реакции от постмаркетинговия опит с Prevenar 13

| Системо-органен клас | С неизвестна честота |
|--|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Лимфаденопатия, локализирана в областта на мястото на ваксиниране |
| Нарушения на имунната система | Анафилактична/анафилактоидна реакция, включително шок |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Ангиоедем, еритема мултиформе |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Дерматит на мястото на ваксиниране, уртикария на мястото на ваксиниране, пруритус на мястото на ваксиниране |

Събития, съобщени спонтанно от постмаркетинговия опит с Prevenar 13; поради това честотите не могат да бъдат изчислени от наличните данни за Prevenar 20 и се считат за събития с неизвестна честота.

Допълнителна информация при специални популации в проучвания с Prevenar 13

При участници на възраст от 6 до < 18 години с инфекция с HIV честотата на нежеланите реакции е сходна с тази в таблица 1, с изключение на повишена температура (от 11% до 19%), ставна болка (24% до 42%) и повръщане (8% до 18%), които са много чести. При участници на възраст ≥ 18 години с инфекция с HIV честотата на нежеланите реакции е сходна с тази в таблица 1, с изключение на пирексия (5% до 18%) и повръщане (8% до 12%), които са много чести, и гадене (<1% до 3%), което е често.

При участници на възраст от 2 до < 18 години с ТХСТ честотата на нежеланите реакции е сходна с тази в таблица 1, с изключение на болка на мястото на инжектиране, ограничаваща движението на крайника (от 5% до 15%), повръщане (от 6% до 21%), диария (от 15% до 32%) и ставна болка (от 25% до 32%), които са много чести. При участници на възраст ≥ 18 години с ТХСК честотата на нежеланите реакции е сходна с таблица 1, с изключение на пирексия (4% до 15%), повръщане (6% до 21%) и диария (25% до 36%), които са много чести.

При участници на възраст от 6 до < 18 години със СКБ честотата на нежеланите реакции е сходна с тази в таблица 1, с изключение на болка на мястото на инжектиране, ограничаваща движението на крайника (от 11% до 16%), повишена температура (21% до 22%), повръщане (от 13% до 15%), диария (от 13% до 25%) и ставна болка (от 40% до 45%), които са много чести.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането с Prevenar 20 е малко вероятно, тъй като се предоставя в предварително напълнена спринцовка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, пневмококови ваксини; АТС код: J07AL02

Механизъм на действие

Prevenar 20 съдържа 20 пневмококови капсулни полизахариди, всички конюгирани с CRM₁₉₇ носещ белтък, който модифицира имунния отговор към полизахарида от независим от Т-клетки отговор към зависим от Т-клетки отговор. Зависимият от Т-клетки отговор води до подобрен антияло-отговор и индуциране на функционални антитела (свързани с опсонизацията, фагоцитозата и убиването на пневмококи) за защита срещу пневмококово заболяване, както и генериране на В-паметни клетки, позволявайки анамнестичен (бустер) отговор при повторна експозиция на бактерията.

Имунните отговори при деца и възрастни след експозиция на *Streptococcus pneumoniae* или след пневмококова ваксинация могат да бъдат определени чрез измерване на отговорите по отношение на имуноглобулин G (IgG) или опсонофагоцитната активност (ОРА). ОРА измерва активността на функционалните антитела и се счита за важен сурогатен измерител на защитата срещу пневмококово заболяване при възрастни. При деца се използват множество критерии за имуногенност за клинична оценка на пневмококови конюгатни ваксини, включително дела на ваксинираните деца, постигащи специфично за серотипа ниво на IgG антитела $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ при използване на ензимно свързан имуноабсорбентен анализ (ELISA) на СЗО или еквивалентна стойност, специфична за използвания метод. Специфичните за серотипа имунни отговори, които корелират с индивидуалната защитата срещу пневмококово заболяване, не са ясно дефинирани.

Клинична ефикасност

Не са провеждани проучвания на ефикасността с Prevenar 20.

Данни за имуногенност

Клинични изпитвания на Prevenar 20 при кърмачета, деца и юноши

Имуногенността е оценена по честота на специфичния за серотипа IgG отговор (делът на участниците, достигащи специфичното за серотипа ниво на IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ или еквивалентна, специфична за използвания метод стойност) и IgG GMC 1 месец след първична серия и след доза в ранна детска възраст. ОРА GMT са измерени и 1 месец след първична серия и след доза в ранна детска възраст. Предварително дефинираната концентрация, съответстваща на $0,35 \mu\text{g/ml}$ при ELISA на СЗО (или еквивалентна прагова стойност, специфична за използвания метод), е приложима само на популационно ниво и не може да се използва за предвиждане на индивидуалната или специфичната за серотипа защита срещу ИПЗ. Не съществува корелация на защитата при пневмония и остър среден отит (ОСО).

Две клинични изпитвания фаза 3 (проучване 1011, проучване 1012) и едно клинично изпитване фаза 2 (проучване 1003) оценяват имуногенността на Prevenar 20 като 3- или 4-дозова серия при кърмачета. Едно проучване фаза 3 (проучване 1014) при деца на възраст 15 месеца до по-малко от 18 години оценява единична доза Prevenar 20.

Имунни отговори след 3 и 4 дози в 4-дозова серия на ваксинация при кърмачета

В проучване 1011, проведено в Съединените щати и Пуерто Рико, 1 991 здрави кърмачета на възраст 2 месеца (≥ 42 до ≤ 98 дни) към момента на даване на съгласие и които са родени след 36-а гестационна седмица, са рандомизирани (1:1) и са ваксинирани с Prevenar 20 или Prevenar 13 на приблизително 2-, 4-, 6- и 12- до 15-месечна възраст. Участниците също така получават и други педиатрични ваксини, включително комбинирана ваксина, съдържаща дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна), хепатит В (рДНК), полиомиелит (инактивирана) и *Haemophilus influenzae* тип b конюгатна (адсорбирана) ваксина с всичките 3 дози, и комбинирана ваксина срещу морбили, паротит и рубеола, и ваксина срещу варицела към момента на прилагане на дозата в ранна детска възраст. Разрешено е прилагането на ваксини срещу ротавирус и грип в проучването.

Един месец след третата доза при кърмачета неинфериорност (noninferior, NI) за разликата в процентите на участниците с указани специфични за серотипа нива на IgG (с критерии 10% NI) е постигната за 9 от 13-те съответстващи серотипа и не е постигната за 4 серотипа (серотипове 3, 4, 9V и 23F) (таблица 3). Шест от 7-те допълнителни серотипа също удовлетворяват критерия за неинфериорност при сравнение с най-ниския резултат за серотипа във ваксината в групата на Prevenar 13 (с изключение на серотип 3); серотип 12F не удовлетворява критерия за статистическа неинфериорност. IgG GMC 1 месец след доза 3 на Prevenar 20 са неинфериорни (с критерий 0,5 NI за IgG средно геометрично съотношение (GMR)) спрямо тези в групата на Prevenar 13 за всичките 13 съответстващи серотипа. Критерият за NI също така е удовлетворен за 7-те допълнителни серотипа за най-ниската IgG GMC (с изключение на серотип 3) при ваксиналните серотипове в групата на Prevenar 13 (таблица 3).

Нивата на антителата за всичките 7 допълнителни серотипа са значимо по-високи, отколкото за съответния серотип в групата на Prevenar 13 (таблица 3 и 4).

Един месец след прилагането на дозата в ранна детска възраст NI за IgG GMC (с 0,5 NI критерий за IgG GMR) е постигната за всичките 13 съответстващи серотипове. Критерият за NI също така е удовлетворен за 7-те допълнителни серотипа за най-ниските IgG GMC (с изключение на серотип 3) при серотиповете във ваксината в групата на Prevenar 13 (таблица 4). Въпреки че неинферността не е изследвана официално за тази крайна точка, наблюдаваните разлики (Prevenar 20 – Prevenar 13) в дяловете на участниците с указаните специфични за серотипа IgG концентрации 1 месец след доза 4 са по-високи от -10% за всичките 13 съответстващи серотипове с изключение на серотип 3 (-16,4%, CI -21,0%, -11,8%). За 7-те допълнителни серотипа наблюдаваните разлики в процентите участници с указаните специфични за серотипа IgG концентрации 1 месец след доза 4 варират от -11,5% (серотип 12F) до 1,8% (серотип 15B, 22F и 33F) (таблица 4).

Таблица 3. Дял на участниците с предварително указани концентрации на пневмококови IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) един месец след доза 3 на 4-дозовата серия, проучване 1011^a

| | Процент на участниците с предварително указани концентрации на IgG ⁶ | | | IgG GMC | | |
|-------------------|---|--|--|--|--|------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^B = 831 – 833 | Prevenar 13 N ^B = 801 – 802 | Разлика (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^B = 831 – 833 | Prevenar 13 N ^B = 801 – 802 | Prevenar 20/ Prevenar 13 |
| | % | % | % (95% CI) ^a | GMC ^d | GMC ^d | GMR (95% CI) ^a |
| Серотипове | | | | | | |
| 1 | 84,9 | 91,1 | -6,3 (-9,4; -3,1) | 0,74 | 1,14 | 0,65 (0,59; 0,72) |
| 3 | 40,5 | 55,2 | -14,8 (-19,5; -10,0) | 0,36 | 0,51 | 0,70 (0,64; 0,76) |
| 4 | 78,2 | 87,5 | -9,4 (-13,0; -5,8) | 0,75 | 1,08 | 0,70 (0,63; 0,78) |
| 5 | 86,2 | 90,5 | -4,3 (-7,5; -1,2) | 0,66 | 0,96 | 0,69 (0,61; 0,77) |
| 6A | 94,2 | 96,1 | -1,9 (-4,0; 0,2) | 1,95 | 2,69 | 0,72 (0,65; 0,81) |
| 6B | 88,3 | 92,4 | -4,1 (-7,0; -1,2) | 0,61 | 1,02 | 0,60 (0,51; 0,70) |
| 7F | 96,4 | 97,3 | -0,9 (-2,6; 0,9) | 1,71 | 2,29 | 0,75 (0,69; 0,81) |

Таблица 3. Дял на участниците с предварително указани концентрации на пневмококови IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) един месец след доза 3 на 4-дозовата серия, проучване 1011^a

| | Процент на участниците с предварително указани концентрации на IgG ^b | | | IgG GMC | | |
|--|---|--|--|--|--|------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^b = 831 – 833 | Prevenar 13 N ^b = 801 – 802 | Разлика (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^b = 831 – 833 | Prevenar 13 N ^b = 801 – 802 | Prevenar 20/ Prevenar 13 |
| | % | % | % (95% CI) ^c | GMC ^d | GMC ^d | GMR (95% CI) ^e |
| Серотипове | | | | | | |
| 9V | 80,3 | 88,8 | -8,5 (-12,0; -5,0) | 0,87 | 1,21 | 0,72 (0,65; 0,80) |
| 14 | 94,2 | 95,4 | -1,2 (-3,4; 1,0) | 2,16 | 2,72 | 0,79 (0,71; 0,89) |
| 18C | 87,3 | 89,4 | -2,1 (-5,3; 1,0) | 1,31 | 1,71 | 0,77 (0,70; 0,84) |
| 19A | 96,3 | 98,0 | -1,7 (-3,4; -0,1) | 0,72 | 0,91 | 0,79 (0,72; 0,86) |
| 19F | 96,0 | 95,9 | 0,2 (-1,8; 2,1) | 1,59 | 2,00 | 0,79 (0,73; 0,86) |
| 23F | 74,3 | 83,2 | -8,9 (-12,8; -4,9) | 0,82 | 1,25 | 0,66 (0,58; 0,75) |
| Допълнителни серотипове^e | | | | | | |
| 8 | 95,8 | 83,2 ^e | 12,6 (9,8; 15,6) | 1,80 | 0,91 ^ж | 1,98 (1,81; 2,16) |
| 10A | 88,0 | 83,2 ^e | 4,8 (1,4; 8,3) | 1,21 | 0,91 ^ж | 1,32 (1,18; 1,49) |
| 11A | 90,0 | 83,2 ^e | 6,9 (3,6; 10,2) | 1,39 | 0,91 ^ж | 1,52 (1,39; 1,67) |
| 12F | 48,0 | 83,2 ^e | -35,1 (-39,4; -30,8) | 0,55 | 0,91 ^ж | 0,60 (0,54; 0,67) |
| 15B | 97,0 | 83,2 ^e | 13,8 (11,1; 16,8) | 4,40 | 0,91 ^ж | 4,82 (4,39; 5,30) |
| 22F | 98,7 | 83,2 ^e | 15,5 (12,9; 18,3) | 3,71 | 0,91 ^ж | 4,06 (3,68; 4,48) |
| 33F | 89,3 | 83,2 ^e | 6,1 (2,8; 9,5) | 1,49 | 0,91 ^ж | 1,64 (1,46; 1,83) |

Съкращения: CI = доверителен интервал; dLIA = базиран на Lumindex директен имуноанализ; ELISA = ензимно свързан имуноабсорбентен анализ; GMC = средна геометрична концентрация; GMR = средно геометрично съотношение; IgG = имуноглобулин G; LLOQ = долна граница на количествено определяне.

Забележка: Заключение за неинфериорност за серотипа е направено, ако долната граница на 2-странный 95% CI за процентната разлика (Prevenar 20 – Prevenar 13) е > -10% или долната граница на 2-странный 95% CI за GMR (Prevenar 20 спрямо Prevenar 13) е > 0,5 за този серотип.

Забележка: Резултати от анализа под LLOQ са зададени на $0,5 \times \text{LLOQ}$ при анализа.

- Проучване 1011 е проведено в Съединените щати и на територията на Пуерто Рико (NCT04382326).
- Указаните нива за 13vPnC серотипове са от публикувано бриджинг проучване (Tan CY, et al. 2018), използващо резултатите след първични дози при кърмачета, преди доза в ранна детска възраст и след доза в ранна детска възраст (схема от 3 дози при кърмачета, последвани от доза в ранна детска възраст) с изключение на серотип 19A, при който се използват само резултатите след първични дози при кърмачета. За допълнителните 7 серотипа указаните нива са от оценка на съответствието (клиничен dLIA за повторно тестване на ELISA) на данни от проучване фаза 2 B7471003, при което се използва и схема от три дози при кърмачета, последвани от доза в ранна детска възраст.
- N = Брой участници с валидни концентрации на IgG.
- Двустранен CI на базата на метода на Miettinen и Nurminen.

Таблица 3. Дял на участниците с предварително указани концентрации на пневмококови IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) един месец след доза 3 на 4-дозовата серия, проучване 1011^a

| Процент на участниците с предварително указани концентрации на IgG ^б | | | IgG GMC | | |
|---|--|--|--|--|------------------------------|
| Prevenar 20 N ^в = 831 – 833 | Prevenar 13 N ^в = 801 – 802 | Разлика (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^в = 831 – 833 | Prevenar 13 N ^в = 801 – 802 | Prevenar 20/ Prevenar 13 |
| % | % | % (95% CI) ^г | GMC ^д | GMC ^д | GMR (95% CI) ^г |

Серотипове

- д. GMC, GMR и свързаните 2-страни CI са изчислени чрез степенуване на средните стойности и средните разлики (Prevenar 20 – Prevenar 13) на логаритъма на концентрациите и съответстващите CI (на базата на t-разпределение на Student).
- е. За процентната разлика за 7-те допълнителни серотипа при сравнението за неинфериорност са използвани резултатите за IgG от серотип 23F (серотип в Prevenar 13 с най-нисък процент, с изключение на серотип 3) в групата на Prevenar 13. Дяловете на участниците с предварително указани концентрации на IgG за серотипове 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F и 33F в групата на Prevenar 13 са съответно 1,4%, 1,9%, 1,4%, 0,1%, 1,2%, 1,4% и 1,5%.
- ж. За GMR за 7-те допълнителни серотипа при сравнението за неинфериорност са използвани резултатите за IgG от серотип 19A (серотип в Prevenar 13 с най-ниска GMC, с изключение на серотип 3) в групата на Prevenar 13. IgG GMC за серотипове 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F и 33F в групата на Prevenar 13 са съответно 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 $\mu\text{g/ml}$ и 0,02 $\mu\text{g/ml}$.

Таблица 4. Дял на участниците с предварително указани концентрации на пневмококови IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) един месец след доза 4 на 4-дозовата серия, проучване 1011^a

| | Дял на участниците с предварително указани концентрации на IgG ^б | | | IgG GMC | | |
|-------------------|---|--|--|--|--|------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^в = 753 – 755 | Prevenar 13 N ^в = 744 – 745 | Разлика (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^в = 753 – 755 | Prevenar 13 N ^в = 744 – 745 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95% CI) ^г | GMC ^д | GMC ^д | GMR (95% CI) ^г |
| Серотипове | | | | | | |
| 1 | 95,5 | 98,1 | -2,6 (-4,5; -0,9) | 1,47 | 2,12 | 0,69 (0,63; 0,76) |
| 3 | 60,8 | 77,2 | -16,4 (-21,0; - 11,8) | 0,56 | 0,85 | 0,66 (0,61; 0,73) |
| 4 | 98,8 | 98,9 | -0,1 (-1,3; 1,1) | 3,77 | 4,84 | 0,78 (0,70; 0,86) |
| 5 | 98,8 | 98,7 | 0,2 (-1,1; 1,4) | 1,87 | 2,51 | 0,74 (0,67; 0,82) |
| 6A | 99,5 | 99,9 | -0,4 (-1,2; 0,3) | 9,01 | 11,69 | 0,77 (0,70; 0,85) |
| 6B | 99,1 | 99,5 | -0,4 (-1,4; 0,6) | 4,01 | 5,74 | 0,70 (0,62; 0,79) |
| 7F | 99,5 | 99,9 | -0,4 (-1,2; 0,3) | 3,91 | 5,18 | 0,76 (0,70; 0,82) |
| 9V | 98,3 | 98,9 | -0,6 (-2,0; 0,6) | 3,44 | 4,30 | 0,80 (0,73; 0,88) |
| 14 | 99,2 | 99,6 | -0,4 (-1,4; 0,5) | 5,68 | 6,34 | 0,90 (0,81; 1,00) |

Таблица 4. Дял на участниците с предварително указани концентрации на пневмококови IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) един месец след доза 4 на 4-дозовата серия, проучване 1011^a

| | Дял на участниците с предварително указани концентрации на IgG ^b | | | IgG GMC | | |
|--------------------------------|---|--|--|--|--|------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^B = 753 – 755 | Prevenar 13 N ^B = 744 – 745 | Разлика (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^B = 753 – 755 | Prevenar 13 N ^B = 744 – 745 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95% CI) ^c | GMC ^d | GMC ^d | GMR (95% CI) ^e |
| 18C | 97,6 | 97,9 | -0,2 (-1,8; 1,3) | 3,46 | 4,69 | 0,74 (0,67; 0,82) |
| 19A | 99,9 | 99,7 | 0,1 (-0,5; 0,9) | 3,53 | 4,13 | 0,85 (0,77; 0,94) |
| 19F | 98,8 | 98,7 | 0,2 (-1,1; 1,4) | 5,01 | 5,79 | 0,86 (0,78; 0,96) |
| 23F | 96,6 | 97,9 | -1,3 (-3,1; 0,4) | 3,95 | 6,18 | 0,64 (0,57; 0,72) |
| Допълнителни серотипове | | | | | | |
| 8 | 99,2 | 97,9 ^e | 1,4 (0,1; 2,8) | 3,97 | 2,12 [*] | 1,87 (1,71; 2,06) |
| 10A | 98,7 | 97,9 ^e | 0,8 (-0,5; 2,3) | 6,22 | 2,12 [*] | 2,94 (2,64; 3,26) |
| 11A | 98,7 | 97,9 ^e | 0,8 (-0,5; 2,3) | 3,53 | 2,12 [*] | 1,67 (1,51; 1,84) |
| 12F | 86,4 | 97,9 ^e | -11,5 (-14,3; -8,9) | 1,85 | 2,12 [*] | 0,88 (0,79; 0,97) |
| 15B | 99,6 | 97,9 ^e | 1,8 (0,7; 3,1) | 12,59 | 2,12 [*] | 5,95 (5,39; 6,55) |
| 22F | 99,6 | 97,9 ^e | 1,8 (0,7; 3,1) | 10,60 | 2,12 [*] | 5,01 (4,54; 5,52) |
| 33F | 99,6 | 97,9 ^e | 1,8 (0,7; 3,1) | 9,31 | 2,12 [*] | 4,40 (3,99; 4,85) |

Съкращения: CI = доверителен интервал; dLIA = базиран на Luminex директен имуноанализ; ELISA = ензимно свързан имуноабсорбентен анализ; GMC = средна геометрична концентрация; GMR = средно геометрично съотношение; IgG = имуноглобулин G; LLOQ = долна граница на количествено определение.

Забележка: Заключение за неинферниорност за серотипа е направено, ако долната граница на 2-странныя 95% CI за GMR (Prevenar 20 спрямо Prevenar 13) е $> 0,5$ за този серотип.

Забележка: Резултати от анализа под LLOQ са зададени на $0,5 \times \text{LLOQ}$ при анализа.

- Проучване 1011 е проведено в Съединените щати и на територията на Пуерто Рико (NCT04382326).
- Указаните нива за Prevenar 13 серотипове са от публикувано бриджинг проучване (Tan CY, et al. 2018), използващо резултатите след първични дози при кърмачета, преди доза в ранна детска възраст и след доза в ранна детска възраст (схема от 3 дози при кърмачета, последвани от доза в ранна детска възраст) с изключение на серотип 19A, при който се използват само резултатите след първични дози при кърмачета. За допълнителните 7 серотипа указаните нива са от оценка на съответствието (клиничен dLIA за повторно тестване на ELISA) на данни от проучване фаза 2 B7471003, при което се използва и схема от три дози при кърмачета, последвани от доза в ранна детска възраст.
- N = Брой участници с валидни концентрации на IgG.
- Двустрани CI на базата на метода на Miettinen и Nurminen.
- GMC, GMR и свързаните 2-странны CI са изчислени чрез степенуване на средните стойности и средните разлики (Prevenar 20 – Prevenar 13) на логаритъма на концентрациите и съответстващите CI (на базата на t-разпределение на Student).
- За процентната разлика за 7-те допълнителни серотипа при сравнението са използвани резултатите за IgG от серотип 18C или 23F (серотип в Prevenar 13 с най-нисък процент, с изключение на серотип 3) в групата

Таблица 4. Дял на участниците с предварително указани концентрации на пневмококови IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) един месец след доза 4 на 4-дозовата серия, проучване 1011^a

| Дял на участниците с предварително указани концентрации на IgG ^b | | | IgG GMC | | |
|---|--|---|--|--|--|
| Prevenar 20 N ^B = 753 – 755 | Prevenar 13 N ^B = 744 – 745 | Разлика (Prevenar 20 – Prevenar 13) % | Prevenar 20 N ^B = 753 – 755 | Prevenar 13 N ^B = 744 – 745 | Prevenar 20 /Prevenar 13 GMR (95% CI ^a) |
| % | % | (95% CI ^a) | GMC ^a | GMC ^a | |

на Prevenar 13. Процентите на участниците с предварително дефинирани концентрации на IgG за серотипове 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F и 33F в групата на Prevenar 13 са съответно 4,2%, 2,2%, 3,8%, 0,1%, 3,1%, 1,7% и 2,3%.

- ж. За GMR за 7-те допълнителни серотипа при сравнението за неинфериорност са използвани резултатите за IgG от серотип 1 (серотип в Prevenar 13 с най-ниска GMC, с изключение на серотип 3) в групата на Prevenar 13. IgG GMC за серотипове 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F и 33F в групата на Prevenar 13 са съответно 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 $\mu\text{g/ml}$ и 0,01 $\mu\text{g/ml}$.

OPA GMT за 13-те съответстващи серотипа в групата на Prevenar 20 като цяло са сравними с OPA GMT в групата на Prevenar 13 1 месец след третата доза при кърмачета и са малко по-ниски от тези в групата на Prevenar 13 за повечето серотипове след дозата в ранна детска възраст. Налице е вариабилност на данните за OPA поради малката извадка, а клиничната значимост на малко по-ниските OPA GMT е неизвестна. Наблюдаваните OPA GMT за 7-те допълнителни серотипа са значително по-високи в групата на Prevenar 20, отколкото в групата на Prevenar 13. Иmunните отговори при Prevenar 20 също така показват повишаване на концентрациите на IgG и OPA GMT след дозата в ранна детска възраст, което сочи, че е иницииран отговор на имунната памет от 3-те дози при кърмачета.

Пневмококови IgG имунни отговори след 2 и 3 дози на 3-дозова ваксинационна серия

В проучване 1012 1 204 кърмачета на възраст 2 месеца (≥ 42 до ≤ 112 дни) към момента на даване на съгласие и които са родени след 36-а гестационна седмица, са рандомизирани (1:1) и са ваксинирани с Prevenar 20 или Prevenar 13. Първата доза е приложена при включването в проучването, втората доза е приложена приблизително 2 месеца по-късно, а третата доза – на възраст приблизително 11 до 12 месеца.

Един месец след 2 дози при кърмачета наблюдаваните IgG GMC за 9 от 13 съответстващи серотипа са неинфериорни спрямо тези в групата на Prevenar 13, а 4 от 13 съответстващи серотипове (6A, 6B, 9V и 23F) не удовлетворяват 2-кратния статистически критерий за неинфериорност. Процентът на участниците със специфични за серотипа концентрации на IgG 1 месец след доза 2 на Prevenar 20 за 4 от 13 съответстващи серотипа са неинфериорни спрямо тези в групата на Prevenar 13 въз основа на критерия за неинфериорност от 10% разлика, а 9 от 13 съответстващи серотипа (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C и 23F) не удовлетворяват критерия за неинфериорност.

Иmunните отговори към допълнителните 7 серотипа след Prevenar 20 са неинфериорни спрямо най-ниския IgG GMC сред 13-те серотипа (серотип 6B) в Prevenar 13. За 7-те допълнителни серотипове процентът на участниците със специфични за серотипа IgG концентрации 1 месец след доза 2 на Prevenar 20 за 5 от 7-те допълнителни серотипа са неинфериорни спрямо серотипа с най-ниския процент при 13-те серотипа (серотип 6B) в групата на Prevenar 13 и серотипове 10A и 12F не удовлетворяват статистическия критерий за неинфериорност. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна. Освен това IgG GMC за 7-те допълнителни серотипа са по-високи в сравнение с IgG GMC от съответстващите серотипове в групата на Prevenar 13 след две дози при кърмачета. Един месец след третата доза (в ранната детска възраст) наблюдаваните IgG GMC на Prevenar 20 са неинфериорни спрямо

групата на Prevenar 13 за 12 от 13 съответстващи серотипове, с изключение на серотип 6В, и за всички 7 допълнителни серотипа са неинфериорни спрямо най-ниския IgG GMC в групата на Prevenar 13. Освен това IgG GMC за 7-те допълнителни серотипа са по-високи в сравнение със IgG GMC за серотиповете в групата на Prevenar 13 след дозата в ранна детска възраст.

Функционалните отговори според измереното чрез ОРА GMT за 13-те съответстващи серотипа 1 месец след втората доза при кърмачета и 1 месец след дозата в ранна детска възраст в групата на Prevenar 20 като цяло са сходни с ОРА GMT, наблюдавани в групата на Prevenar 13 за повечето серотипове и наблюдаваните ОРА GMT са значително по-високи за 7-те допълнителни серотипа и в двете времеви точки в групата на Prevenar 20, отколкото тези в групата на Prevenar 13. Повишения на IgG и ОРА антияло-отговорите след Prevenar 20 доза 2 до след доза 3 са наблюдавани за всичките 20 серотипа, включително за тези, които не постигат неинфериорност, което е показателно за имунологична памет.

Деца и юноши на възраст от 15 месеца до по-малко от 18 години (проучване 1014)

В многоцентрово изпитване с едно рамо (проучване 1014) участниците са включени в проучването по възрастова група (приблизително 200 участници в група) да получават единична доза Prevenar 20, както е описано по-долу.

Деца на възраст от 15 месеца до по-малко от 24 месеца, ваксинирани преди това с Prevenar 13

В групата на възраст от 15 до по-малко от 24 месеца участниците са ваксинирани преди това с 3 или 4 дози Prevenar 13. Наблюдавани са повишения на концентрациите на IgG от преди до 1 месец след Prevenar 20 за всичките 20 серотипа във ваксината. Наблюдаваното IgG геометрично средно повишение в пъти (GMFR) за 7-те допълнителни серотипа варира от 27,9 до 1 847,7.

Деца на възраст от 24 месеца до по-малко от 5 години, ваксинирани с Prevenar 13

В групата на възраст от 24 месеца до по-малко от 5 години участниците са ваксинирани преди това с 3 или 4 дози Prevenar 13. Наблюдавани са повишения на концентрациите на IgG от преди до 1 месец след Prevenar 20 за всичките 20 серотипа във ваксината. Наблюдаваното IgG GMFR за 7-те допълнителни серотипа варира от 36,6 до 796,2. За 7-те допълнителни серотипа от 71,2% до 94,6% са с ≥ 4 -кратно повишение на титрите на ОРА.

Деца и юноши на възраст от 5 години до по-малко от 18 години, ваксинирани с Prevenar 13

При участниците на възраст от 5 години до по-малко от 10 години и от 10 години до по-малко от 18 години, независимо от анамнеза за предходно ваксиниране с Prevenar 13, Prevenar 20 иницира силни IgG и ОРА имунни отговори към 20-те серотипа във ваксината при участниците на възраст от 5 до по-малко от 18 години. ОРА GMFR варират от 11,5 до 499,0 за 7-те допълнителни серотипа и повишения на ОРА GMT са наблюдавани за всичките 20 серотипа във ваксината.

Недоносени кърмачета

Липсват данни за имуногенността на Prevenar 20 при недоносени кърмачета. Въз основа на опита с Prevenar и Prevenar 13 имунни отговори се иницират при недоносени кърмачета, въпреки че те може да са по-ниски, отколкото при тези, родени на термина. Безопасността и поносимостта на Prevenar 20 са оценени в проучване фаза 3 (проучване 1013), което включва 111 недоносени кърмачета (родени на възраст от 34 до по-малко от 37 гестационна седмица) в общата популация на проучването. Участниците са рандомизирани да получават 4-дозова серия Prevenar 20 (N = 77) или Prevenar 13 (N = 34).

Клинични изпитвания на Prevenar 20 при възрастни

Три клинични изпитвания фаза 3, В7471006, В7471007 и В7471008 (проучване 1006, проучване 1007 и проучване 1008), са проведени в Съединените щати и Швеция, оценяващи имуногенността на Prevenar 20 при различни групи възрастни и при участници, които или не са получавали пневмококова ваксина, или преди това са били ваксинирани с Prevenar 13, PPSV23, или и с двете.

Всяко проучване включва участници, които са здрави или имунокомпетентни със стабилизирани основни заболявания, включително хронично сърдечно-съдово заболяване, хронично белодробно заболяване, бъбречни нарушения, захарен диабет, хронично чернодробно заболяване и състояния и поведения, свързани с медицински риск (напр. тютюнопушене), за които е известно, че повишават риска от сериозна пневмококова пневмония и ИПЗ. В основното проучване (проучване 1007) тези рискови фактори са идентифицирани при 34%, 32% и 26% от участниците на възраст съответно 60 и повече години, 50 до 59 години и 18 до 49 години. Стабилизирано медицинско заболяване е дефинирано като медицинско заболяване, за което не се изисква значителна промяна в терапията през предходните 6 седмици (т.е. преминаване към нова категория терапия поради влошаващо се заболяване) или хоспитализация поради влошаване на заболяването в рамките на 12 седмици преди получаване на ваксината по проучването.

Във всяко проучване имунните отговори, предизвикани от Prevenar 20 и контролните пневмококови ваксини, са измерени чрез тест за опсонофагоцитна активност (ОРА). Тестовите за ОРА измерват функционалните антители към *S. pneumoniae*.

Сравнение на имунните отговори към Prevenar 20 с Prevenar 13 и PPSV23

В рандомизирано, активно контролирано, двойносляпо неинфериорно клинично изпитване (основно проучване 1007) на Prevenar 20 в Съединените щати и Швеция са включени участници без приложена пневмококова ваксина на възраст 18 и повече години в 1 от 3 кохорти въз основа на тяхната възраст при включването в проучването (18 до 49, 50 до 59 и ≥ 60 години) и рандомизирани за получаване на Prevenar 20 или на контрола. Участниците на възраст 60 и повече години са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Prevenar 20 ($n = 1\ 507$), последвано 1 месец по-късно от приложение на физиологичен разтвор плацебо или Prevenar 13 ($n = 1\ 490$), и с приложение на PPSV23 1 месец по-късно. Участници на възраст от 18 до 49 години и от 50 до 59 години са разпределени на случаен принцип (съотношение 3:1). Те получават доза Prevenar 20 (на възраст от 18 до 49 години: $n = 335$, възраст от 50 до 59 години: $n = 334$) или Prevenar 13 (възраст от 18 до 49 години: $n = 112$, възраст от 50 до 59 години: $n = 111$).

GMT на специфичните за серотипа ОРА са измерени преди първата ваксинация и 1 месец след всяка ваксинация. Неинфериорност на имунните отговори, ОРА GMT 1 месец след ваксинация с Prevenar 20 в сравнение с контролната ваксина за даден серотип е постигната, ако долната граница на 2-странния 95% CI за съотношението на GMT (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) за този серотип е над 0,5.

При участници на 60 и повече години 1 месец след ваксиниране имунните отговори към всичките 13 съпадащи серотипове, предизвикани от Prevenar 20, са неинфериорни спрямо тези, предизвикани от Prevenar 13 за същите серотипове. Като цяло са наблюдавани числено по-ниски средни геометрични титри при Prevenar 20 за съпадащите серотипове, в сравнение с Prevenar 13 (таблица 5), но клиничната значимост на тези находки не е известна.

Имунните отговори, индуцирани от Prevenar 20 към 6/7 допълнителни серотипове, са неинфериорни спрямо имунните отговори, индуцирани от PPSV23 към същите серотипове, 1 месец след ваксиниране. Отговорът към серотип 8 не постига предварително указания статистически критерий за неинфериорност (долната граница на 2-странния 95% CI за съотношение на GMT е 0,49 вместо $>0,50$) (таблица 5). Клиничната значимост на това

наблюдение не е известна. Подкрепящите анализи за други крайни точки за серотип 8 в групата на Prevenar 20 показват благоприятни резултати. Те включват 22,1 кратност на нарастване на GMFR от преди ваксинирането до 1 месец след ваксиниране, 77,8% от участниците постигат ≥ 4 -кратно повишение на OPA титрите от преди ваксинирането до 1 месец след ваксиниране и 92,9% от участниците постигат OPA титри \geq LLOQ 1 месец след ваксиниране.

Таблица 5. OPA GMT 1 месец след ваксиниране при участници на 60 и повече години с приложена Prevenar 20 в сравнение с Prevenar 13 за 13 съпадащи серотипове и с PPSV23 за 7 допълнителни серотипове (проучване 1007)^{а,б,в,г}

| | Prevenar 20 (N = 1 157 – 1 430) | Prevenar 13 (N = 1 390 – 1 419) | PPSV23 (N = 1 201 – 1 319) | Сравнение на ваксина | |
|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| | | | | Съотношение на GMT ^д | 95% CI ^д |
| | GMT ^д | GMT ^д | GMT ^д | | |
| Серотип | | | | | |
| 1 | 123 | 154 | | 0,80 | 0,71; 0,90 |
| 3 | 41 | 48 | | 0,85 | 0,78; 0,93 |
| 4 | 509 | 627 | | 0,81 | 0,71; 0,93 |
| 5 | 92 | 110 | | 0,83 | 0,74; 0,94 |
| 6A | 889 | 1 165 | | 0,76 | 0,66; 0,88 |
| 6B | 1 115 | 1 341 | | 0,83 | 0,73; 0,95 |
| 7F | 969 | 1 129 | | 0,86 | 0,77; 0,96 |
| 9V | 1 456 | 1 568 | | 0,93 | 0,82; 1,05 |
| 14 | 747 | 747 | | 1,00 | 0,89; 1,13 |
| 18C | 1 253 | 1 482 | | 0,85 | 0,74; 0,97 |
| 19A | 518 | 645 | | 0,80 | 0,71; 0,90 |
| 19F | 266 | 333 | | 0,80 | 0,70; 0,91 |
| 23F | 277 | 335 | | 0,83 | 0,70; 0,97 |
| Допълнителни серотипове | | | | | |
| 8 | 466 | | 848 | 0,55 | 0,49; 0,62 |
| 10A | 2 008 | | 1 080 | 1,86 | 1,63; 2,12 |
| 11A | 4 427 | | 2 535 | 1,75 | 1,52; 2,01 |
| 12F | 2 539 | | 1 717 | 1,48 | 1,27; 1,72 |
| 15B | 2 398 | | 769 | 3,12 | 2,62; 3,71 |
| 22F | 3 666 | | 1 846 | 1,99 | 1,70; 2,32 |
| 33F | 5 126 | | 3 721 | 1,38 | 1,21; 1,57 |

Съкращения: CI = доверителен интервал; GMT = среден геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N = брой участници; OPA = опсонофагоцитна активност; PPSV23 = пневмококова полизахаридна ваксина (23-валентна).

а. Проучване 1007 е проведено в Съединените щати и в Швеция.

б. Неинфериорност за серотип е постигната, ако долната граница на 2-странный 95% CI за съотношението на GMT (съотношение на Prevenar 20/компаратор) е по-голямо от 0,5 (2-кратен критерий за неинфериорност).

в. Резултати от теста под LLOQ са зададени на $0,5 \times$ LLOQ при анализа.

г. Подходяща популация за оценка на имуногенност.

д. GMT и съотношения на GMT, както и свързаните 2-странны CI, са базирани на анализи на логаритмично преобразувани OPA титри с използване на регресионен модел с група на ваксина, пол, статус по отношение на тютюнопушене, възраст при ваксинирането в години и изходни логаритмично преобразувани OPA титри.

Имуногенност при участници на възраст от 18 до 59 години

В проучване 1007 участници на възраст от 50 до 59 години и участници на възраст от 18 до 49 години са разпределени на случаен принцип (съотношение 3:1) да получат 1 ваксиниране с Prevenar 20 или Prevenar 13. Специфичните за серотипа OPA GMT са измерени преди първата ваксинация и 1 месец след ваксиниране. И при двете ваксини по-високи имунни отговори са наблюдавани при по-млади участници в сравнение с по-възрастни участници. Анализът на

неинфериорността на Prevenar 20 в групата на по-млади участници спрямо Prevenar 20 при участници на 60 до 64 години за серотип е извършен в подкрепа на показанието при възрастни от 18 до 49 години и от 50 до 59 години. Неинфериорност е постигната, ако долната граница на 2-странния 95% CI за съотношението на GMT (Prevenar 20 при участници от 18 до 49 години/60 до 64 години и от 50 до 59 години/60 до 64 години) за всеки от 20-те серотипа е >0,5.

Prevenar 20 предизвиква имунни отговори към всички 20 серотипа на ваксината в двете групи на по-млади лица, които са неинфериорни спрямо отговорите при участници от 60 до 64 години 1 месец след ваксиниране (таблица 6).

Въпреки че не е планиран като активен контрол за оценки на имуногенността в проучването, post hoc, описателен анализ показва по принцип числено по-ниски ОРА GMT 1 месец след Prevenar 20 за съпадащите серотипове в сравнение с Prevenar 13 при участници на възраст от 18 до 59 години, но клиничната значимост на тези находки не е известна.

Както е посочено по-горе, лица с рискови фактори са включени в това проучване. Във всички изследвани възрастови групи като цяло е наблюдаван числено по-нисък имуногенен отговор при участници с рискови фактори в сравнение с участници без рискови фактори. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Таблица 6. Сравнение на ОРА GMT 1 месец след Prevenar 20 при участници от 18 до 49 или от 50 до 59 години спрямо участници от 60 до 64 години (проучване 1007)^{а,б,в,г}

| | 18 – 49 години (N = 251 – 317) | 60 – 64 години (N = 765 – 941) | 18 – 49 години спрямо 60 – 64 години | 50 – 59 години (N = 266 – 320) | 60 – 64 години (N = 765 – 941) | 50 – 59 години спрямо 60 – 64 години |
|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| | GMT ^д | GMT ^д | Съотношение на GMT ^д (95% CI) ^д | GMT ^д | GMT ^д | Съотношение на GMT ^д (95% CI) ^д |
| Серотип | | | | | | |
| 1 | 163 | 132 | 1,23 (1,01; 1,50) | 136 | 132 | 1,03 (0,84; 1,26) |
| 3 | 42 | 42 | 1,00 (0,87; 1,16) | 43 | 41 | 1,06 (0,92; 1,22) |
| 4 | 1 967 | 594 | 3,31 (2,65; 4,13) | 633 | 578 | 1,10 (0,87; 1,38) |
| 5 | 108 | 97 | 1,11 (0,91; 1,36) | 85 | 97 | 0,88 (0,72; 1,07) |
| 6A | 3 931 | 1 023 | 3,84 (3,06; 4,83) | 1 204 | 997 | 1,21 (0,95; 1,53) |
| 6B | 4 260 | 1 250 | 3,41 (2,73; 4,26) | 1 503 | 1 199 | 1,25 (1,00; 1,56) |
| 7F | 1 873 | 1 187 | 1,58 (1,30; 1,91) | 1 047 | 1 173 | 0,89 (0,74; 1,07) |
| 9V | 6 041 | 1 727 | 3,50 (2,83; 4,33) | 1 726 | 1 688 | 1,02 (0,83; 1,26) |
| 14 | 1 848 | 773 | 2,39 (1,93; 2,96) | 926 | 742 | 1,25 (1,01; 1,54) |
| 18C | 4 460 | 1 395 | 3,20 (2,53; 4,04) | 1 805 | 1 355 | 1,33 (1,06; 1,68) |
| 19A | 1 415 | 611 | 2,31 (1,91; 2,81) | 618 | 600 | 1,03 (0,85; 1,25) |
| 19F | 655 | 301 | 2,17 (1,76; 2,68) | 287 | 290 | 0,99 (0,80; 1,22) |
| 23F | 1 559 | 325 | 4,80 (3,65; 6,32) | 549 | 328 | 1,68 (1,27; 2,22) |

Таблица 6. Сравнение на ОРА GMT 1 месец след Prevenar 20 при участници от 18 до 49 или от 50 до 59 години спрямо участници от 60 до 64 години (проучване 1007)^{а,б,в,г}

| | 18 – 49 години (N = 251 – 317) | 60 – 64 години (N = 765 – 941) | 18 – 49 години спрямо 60 – 64 години | 50 – 59 години (N = 266 – 320) | 60 – 64 години (N = 765 – 941) | 50 – 59 години спрямо 60 – 64 години |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| | GMT ^д | GMT ^д | Съотношение на GMT ^д (95% CI) ^д | GMT ^д | GMT ^д | Съотношение на GMT ^д (95% CI) ^д |
| Допълнителни серотипове | | | | | | |
| 8 | 867 | 508 | 1,71 (1,38; 2,12) | 487 | 502 | 0,97 (0,78; 1,20) |
| 10A | 4 157 | 2 570 | 1,62 (1,31; 2,00) | 2 520 | 2 437 | 1,03 (0,84; 1,28) |
| 11A | 7 169 | 5 420 | 1,32 (1,04; 1,68) | 6 417 | 5 249 | 1,22 (0,96; 1,56) |
| 12F | 5 875 | 3 075 | 1,91 (1,51; 2,41) | 3 445 | 3 105 | 1,11 (0,88; 1,39) |
| 15B | 4 601 | 3 019 | 1,52 (1,13; 2,05) | 3 356 | 2 874 | 1,17 (0,88; 1,56) |
| 22F | 7 568 | 4 482 | 1,69 (1,30; 2,20) | 3 808 | 4 228 | 0,90 (0,69; 1,17) |
| 33F | 7 977 | 5 693 | 1,40 (1,10; 1,79) | 5 571 | 5 445 | 1,02 (0,81; 1,30) |

Съкращения: CI = доверителен интервал; GMT = среден геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N = брой участници; ОРА = опсонофагоцитна активност; PPSV23 = пневмококова полизахаридна ваксина (23-валентна).

- Проучване 1007 е проведено в Съединените щати и в Швеция.
- Неинфериорност за серотип е постигната, ако долната граница на 2-странный 95% CI за съотношението на GMT (съотношение възрастова група на по-млади лица/възрастова група от 60 до 64 години) е по-голямо от 0,5 (2-кратен критерий за неинфериорност).
- Резултати от теста под LLOQ са зададени на $0,5 \times \text{LLOQ}$ при анализа.
- Подходяща популация за оценка на имуногенност.
- GMT, съотношения на GMT и свързаните 2-странны CI са базирани на анализи на логаритмично преобразувани ОРА титри с използване на регресионен модел с възрастова група, пол, статус по отношение на тютюнопушене и изходни логаритмично преобразувани ОРА титри. Сравненията между участници от 18 до 49 години и участници от 60 до 64 години и между участници от 50 до 59 години и участници от 60 до 64 години са базирани на отделни регресионни модели.

Имуногенност на Prevenar 20 при възрастни, ваксинирани преди това с пневмококова ваксина

Рандомизирано открито клинично изпитване фаза 3 (проучване 1006) описва имунните отговори към Prevenar 20 при участници на 65 и повече години, ваксинирани преди това с PPSV23, с Prevenar 13 или с Prevenar 13, последвано от PPSV23. Участниците, ваксинирани преди това с Prevenar 13 (само Prevenar 13 или последвано от PPSV23), са включени в центрове в Съединените щати, докато участниците, ваксинирани преди това само с PPSV23, са включени също от центрове в Швеция (35,5% в тази категория).

Prevenar 20 предизвиква имунни отговори към всички 20 серотипа на ваксината при участници на 65 и повече години с предходна пневмококова ваксинация (таблица 7). Имуните отговори са по-слаби при участници в двете групи, които преди това са ваксинирани с PPSV23.

Таблица 7. Пневмококови ОРА GMT преди и 1 месец след Prevenar 20 при участници на 65 и повече години с предходна пневмококова ваксинация (проучване 1006)^{а,б,в,г}

| | Предшестваща само PPSV23 | | Предшестваща само Prevenar 13 | | Предшестваща Prevenar 13 и PPSV23 | |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Преди ваксиниране (N = 208 – 247) | След ваксиниране (N = 216 – 246) | Преди ваксиниране (N = 210 – 243) | След ваксиниране (N = 201 – 243) | Преди ваксиниране (N = 106 – 121) | След ваксиниране (N = 102 – 121) |
| | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д |
| Серотип | | | | | | |
| 1 | 24 (20, 28) | 51 (42, 62) | 34 (28, 41) | 115 (96, 138) | 42 (32, 56) | 82 (61, 110) |
| 3 | 13 (11, 15) | 31 (27, 36) | 15 (13, 18) | 54 (47, 63) | 20 (17, 25) | 39 (32, 48) |
| 4 | 29 (23, 35) | 150 (118, 190) | 67 (53, 84) | 335 (274, 410) | 73 (53, 101) | 194 (143, 262) |
| 5 | 27 (24, 31) | 63 (53, 75) | 38 (32, 44) | 87 (73, 104) | 47 (37, 59) | 83 (65, 108) |
| 6A | 57 (46, 70) | 749 (577, 972) | 125 (99, 158) | 1 081 (880, 1 327) | 161 (116, 224) | 1 085 (797, 1 478) |
| 6B | 107 (86, 133) | 727 (574, 922) | 174 (138, 219) | 1 159 (951, 1 414) | 259 (191, 352) | 1 033 (755, 1 415) |
| 7F | 156 (132, 184) | 378 (316, 452) | 210 (175, 251) | 555 (467, 661) | 206 (164, 258) | 346 (277, 432) |
| 9V | 203 (171, 241) | 550 (454, 667) | 339 (282, 408) | 1 085 (893, 1 318) | 352 (270, 459) | 723 (558, 938) |
| 14 | 212 (166, 270) | 391 (315, 486) | 282 (224, 356) | 665 (554, 798) | 336 (238, 473) | 581 (434, 777) |
| 18C | 173 (137, 218) | 552 (445, 684) | 219 (177, 272) | 846 (693, 1 033) | 278 (209, 369) | 621 (470, 821) |
| 19A | 82 (66, 100) | 239 (197, 288) | 124 (100, 153) | 365 (303, 440) | 182 (141, 235) | 341 (264, 439) |
| 19F | 61 (52, 71) | 159 (131, 192) | 89 (74, 107) | 242 (199, 294) | 120 (94, 154) | 218 (168, 282) |
| 23F | 23 (18, 28) | 152 (115, 199) | 48 (37, 62) | 450 (358, 566) | 66 (46, 94) | 293 (204, 420) |
| Допълнителни серотипове | | | | | | |
| 8 | 55 (45, 67) | 212 (172, 261) | 28 (24, 33) | 603 (483, 753) | 139 (99, 195) | 294 (220, 392) |
| 10A | 212 (166, 269) | 1012 (807, 1 270) | 141 (113, 177) | 2 005 (1 586, 2 536) | 400 (281, 568) | 1 580 (1 176, 2 124) |
| 11A | 510 (396, 656) | 1 473 (1 192, 1 820) | 269 (211, 343) | 1 908 (1 541, 2 362) | 550 (386, 785) | 1 567 (1 141, 2 151) |
| 12F | 147 (112, 193) | 1 054 (822, 1 353) | 53 (43, 65) | 1 763 (1 372, 2 267) | 368 (236, 573) | 1 401 (1 002, 1 960) |
| 15B | 140 (104, 189) | 647 (491, 853) | 74 (56, 98) | 1 480 (1 093, 2 003) | 190 (124, 291) | 1 067 (721, 1 578) |
| 22F | 167 (122, 230) | 1 773 (1 355, 2 320) | 60 (45, 82) | 4 157 (3 244, 5 326) | 286 (180, 456) | 2 718 (1 978, 3 733) |
| 33F | 1 129 (936, 1 362) | 2 026 (1 684, 2 437) | 606 (507, 723) | 3 175 (2 579, 3 908) | 1 353 (1 037, 1 765) | 2 183 (1 639, 2 908) |

Таблица 7. Пневмококови ОРА GMT преди и 1 месец след Prevenar 20 при участници на 65 и повече години с предходна пневмококова ваксинация (проучване 1006)^{а,б,в,г}

| | Предшестваща само PPSV23 | | Предшестваща само Prevenar 13 | | Предшестваща Prevenar 13 и PPSV23 | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Преди ваксиниране (N = 208 – 247) | След ваксиниране (N = 216 – 246) | Преди ваксиниране (N = 210 – 243) | След ваксиниране (N = 201 – 243) | Преди ваксиниране (N = 106 – 121) | След ваксиниране (N = 102 – 121) |
| | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д | GMT (95% CI) ^д |

Съкращения: CI = доверителен интервал; GMT = среден геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N = брой участници; ОРА = опсонофагоцитна активност; PPSV23 = пневмококова полизахаридна ваксина (23-валентна).

- Проучване 1006 е проведено в Съединените щати и в Швеция.
- Резултати от теста под LLOQ са зададени на $0,5 \times \text{LLOQ}$ при анализа.
- Подходяща популация за оценка на имуногенност.
- Открито приложение на Prevenar 20.
- 2-странен CI въз основа на t-разпределението на Student.

Имунни отговори при специални популации

Лицата със заболяванията, описани по-долу, са с повишен риск от пневмококова болест.

При участници със СКБ, HIV и ТХСК не са провеждани проучвания с Prevenar 20.

Наличен е опит от клинични проучвания с Prevenar 13 (пневмококова конюгатна ваксина, състояща се от 13 полизахаридни конюгата, които се съдържат и в Prevenar 20) при деца и възрастни с по-висок риск от пневмококова инфекция, включително имунокомпроментирани деца и възрастни с HIV инфекция или ТХСК, както и деца със СКБ.

Участниците, които са здрави или със стабилизиран, неимунокомпрометиращи хронични заболявания във всички анализирани възрастови групи, имат по-нисък имуногенен отговор с Prevenar 20 в сравнение с Prevenar 13, независимо че отговарят на предварително зададените граници за неинфериорност. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Сърповидно-клетъчна болест (СКБ)

Проведено е открито проучване с 2 дози Prevenar 13, приложени с интервал от 6 месеца между дозите, при 158 деца и юноши на възраст от 6 до < 18 години със СКБ, които преди това са ваксинирани с една или повече дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина най-малко 6 месеца преди включване. След първата ваксинация Prevenar 13 предизвиква образуване на антитела при нива, измерени чрез GMC на IgG и ОРА GMT, които са статистически значително по-високи в сравнение с нивата преди ваксиниране. След втората доза имунните отговори са сравними с тези след първата доза. Една година след втората доза нивата на антителата, измерени с IgG GMC и ОРА GMT, са по-високи, отколкото нивата преди първата доза Prevenar 13, с изключение на IgG GMC за серотипове 3 и 5, които са числено сходни.

Инфекция с HIV

Деца и възрастни, неваксинирани преди това с пневмококова ваксина

В проучване 6115A1-3002 (B1851021) 151 участници на възраст от 6 до < 18 години и 152 участници на ≥ 18 години, инфектирани с HIV ($\text{CD4} \geq 200$ клетки/ μl , вирусен товар < 50 000 копия/ml и без активно заболяване, свързано със синдром на придобита имунна недостатъчност [СПИН]), неваксинирани преди това с пневмококова ваксина, са включени да получават 3 дози Prevenar 13. Съгласно общите препоръки, след това е приложена единична доза PPSV23. Ваксините са приложени на интервали от 1 месец. Имуногенните отговори са оценени при 128 до 133 подходящи за оценка участници на възраст от 6 до < 18 години и при 131 до 137

подходящи за оценка участници на възраст ≥ 18 години, приблизително 1 месец след всяка доза от ваксината. След първата доза, Prevenar 13 предизвиква образуване на антитела при нива, измерени чрез GMC на IgG и OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с нивата преди ваксиниране. След втората и третата доза Prevenar 13 имунните отговори са сходни или по-високи от тези след първата доза.

Възрастни, ваксинирани преди това с PPSV23

В проучване 6115A1-3017 (B1851028) имунните отговори са оценени при 329 участници, инфектирани с HIV, на възраст ≥ 18 години (CD4 + брой на Т-клетки ≥ 200 клетки/ μ l и вирусен товар $< 50\,000$ копия/ml), ваксинирани преди това с PPSV23, приложена поне 6 месеца преди включването в проучването. Участниците получават 3 дози Prevenar 13: при включване в проучването, 6 месеца и 12 месеца след първата доза Prevenar 13. След първата ваксинация Prevenar 13 предизвиква образуване на антитела при нива, измерени чрез GMC на IgG и OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с нивата преди ваксиниране. След втората и третата доза Prevenar 13, имунните отговори са сравними или по-високи от тези след първата доза. Участниците, които са получили преди това 2 или повече дози PPSV23, показват сходен имуен отговор в сравнение с участниците, които преди това са получили единична предходна доза.

Трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК)

В проучване 6115A1-3003 (B1851022) 61 участници на възраст от 2 до < 18 години и 190 участници на ≥ 18 и повече години с алогенна ТХСК са включени да получават 3 дози Prevenar 13 с интервал от най-малко 1 месец между дозите. Първата доза е приложена на 3 до 6 месеца след ТХСК. Четвърта (бустер) доза Prevenar 13 е приложена 6 месеца след третата доза. Според общите препоръки, единична доза PPSV23 е приложена 1 месец след четвъртата доза Prevenar 13. Имуните отговори, измерени чрез GMC на IgG, са оценени при 41 до 52 подходящи за оценка участници на възраст от 2 до < 18 години и при 127 до 159 подходящи за оценка участници на възраст ≥ 18 години, приблизително 1 месец след ваксиниране. Prevenar 13 предизвиква образуване на повишени нива на антитела след всяка доза. Имуните отговори след четвъртата доза Prevenar 13 са значително повишени за всички серотипове в сравнение с тези след третата доза, с изключение на серотип 3 във възрастовата група от 2 до < 18 години. Като цяло участниците на възраст от 2 до < 18 години по принцип са с по-високи специфични за серотипа имунни отговори в сравнение с тези на възраст ≥ 18 години.

Това проучване показва, че 4 дози Prevenar 13 предизвикват серумни концентрации на IgG, сходни с тези, индуцирани от единична доза при здрави участници в същата възрастова група.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Prevenar 20 в една или повече подгрупи на педиатричната популация за превенция на заболяване, причинено от *Streptococcus pneumoniae* (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Инвазивно пневмококово заболяване (ИПЗ)

Ефикасността на Prevenar 13 спрямо ИПЗ, причинено от ваксинален серотип, е оценена в проучването SpIDnet, мултинационален проект за усилено наблюдение на ИПЗ в Европа. Въз основа на данните за период от 6 години (2012-2018) от 10 центъра в 7 европейски държави, използващи Prevenar 13, ефикасността срещу ИПЗ, причинено от серотиповете във ваксината при деца на възраст < 5 години е 84,2% (95% CI, 79,0-88,1) и 88,7% (95% CI, 81,7-92,7) при деца, получили съответно ≥ 1 доза Prevenar 13 и пълна схема на ваксиниране.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Янтарна киселина
Полисорбат 80
Вода за инжекции

За адюванта вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости тази ваксина не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Предварително напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в хладилник в хоризонтално положение за намаляване до минимум на времето за ресуспендиране.

Да не се замразява. Да се изхвърли, ако ваксината е замразявана.

От микробиологична гледна точка след изваждане от хладилника ваксината трябва да се използва незабавно.

Данните за стабилност сочат, че ваксината е стабилна за 96 часа, когато се съхранява при температури от 8°C до 25°C, или за 72 часа, когато се съхранява при температури от 0°C до 2°C. В края на тези периоди Prevenar 20 трябва да се използва или изхвърли. Тези данни са предвидени да дават насоки на медицинските специалисти в случай само на временни температурни отклонения.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка за върха (синтетична изопренова/бромбутилова гума) и уплътнител на буталото (хлорбутилова гума).

Опаковки, съдържащи по 1, 10 и 50 предварително напълнени спринцовки със или без игла.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

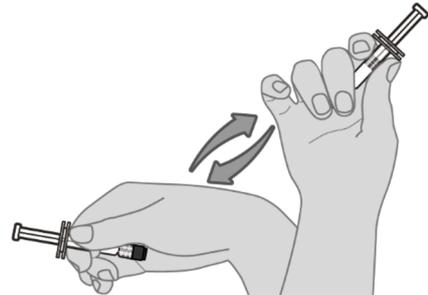
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По време на съхранение в предварително напълнената спринцовка, съдържаща суспензията, може да се наблюдава бяла утайка и бистра надутаечна течност (супернатант). Предварително напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в хоризонтално положение за намаляване до минимум на времето за ресуспендиране.

Подготовка за приложение

Стъпка 1. Ресуспендиране на ваксината

Хванете предварително напълнената спринцовка хоризонтално между палеца и показалеца и разклатете енергично, докато съдържанието на спринцовката стане хомогенна бяла суспензия. Не използвайте ваксината, ако тя не може да бъде ресуспендирана.



Стъпка 2. Визуална проверка

Преди прилагане проверете визуално ваксината за големи частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако има големи частици или се установи промяна на цвета. Ако ваксината не е хомогенна бяла суспензия, повторете стъпки 1 и 2.



Стъпка 3. Отстранете капачката на спринцовката

Отстранете капачката на спринцовката от Luer lock адаптера, като завъртите бавно капачката обратно на часовниковата стрелка, като придържате Luer lock адаптера.



Забележка: Трябва да се обръща особено внимание за гарантиране, че изваденото бутало няма да бъде натиснато, докато се отстранява капачката на спринцовката.

Стъпка 4. Поставете стерилната игла

Поставете игла, подходяща за интрамускулно приложение, към предварително напълнената спринцовка, като държите Luer lock адаптера и завъртите иглата по посока на часовниковата стрелка.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
САЩ

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ирландия

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amans
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

• **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание | Срок |
|--|---------------------------------------|
| 1. За по-нататъшно проучване на дългосрочната ефективност на Prevenar 20 при активна имунизация за превенция на пневмония, причинена от <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от различни държави от проучване В7471015, проучване Фаза 4, използващо тест-отрицателен дизайн за оценка на ефективността на Prevenar 20 срещу рентгенологично потвърдена пневмония, придобита в обществото, причинена от щамове като тези във ваксината, при възрастни на ≥ 65 години. | краен срок на CSR 31 декември 2027 г. |
| 2. За по-нататъшно проучване на дългосрочната ефективност на Prevenar 20 при активна имунизация за превенция на пневмония, причинена от <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от специфичен за Европа анализ на проучване В7471015, проучване Фаза 4, използващо тест-отрицателен дизайн за оценка на ефективността на Prevenar 20 срещу рентгенологично потвърдена пневмония, придобита в обществото, причинена от щамове като тези във ваксината, при възрастни на ≥ 65 години. | краен срок на CSR 31 декември 2030 г. |
| 3. За по-нататъшно проучване на дългосрочната ефективност на Prevenar 20 при активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване, причинено от <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от Фаза 4 обсервационно проучване от реалната практика за оценка на ефективността на Prevenar 20 срещу инвазивно пневмококово заболяване, причинено от щамове като тези във ваксината, проведено в Европа, съгласно съгласуван протокол. | краен срок на CSR 31 декември 2030 г. |

CSR: Доклад за клинично проучване

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Опаковка, съдържаща по 1, 10 и 50 предварително напълнени спринцовки със или без игла – СЪС BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prevenar 20 инжекционна суспензия
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (20-валентна, адсорбирана)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 доза (0,5 ml) съдържа 2,2 µg полизахарид за серотипове 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F и 4,4 µg за серотип 6B конюгиран с CRM₁₉₇ носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат.
1 доза (0,5 ml) съдържа 0,125 mg алуминий.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, янтарна киселина, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия

1 еднодозова (0,5 ml) предварително напълнена спринцовка с отделна игла

1 еднодозова (0,5 ml) предварително напълнена спринцовка без игла

10 еднодозови (0,5 ml) предварително напълнени спринцовки с отделни игли

10 еднодозови (0,5 ml) предварително напълнени спринцовки без игли

50 еднодозови (0,5 ml) предварително напълнени спринцовки с отделни игли

50 еднодозови (0,5 ml) предварително напълнени спринцовки без игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за интрамускулно приложение.

Да се разклати добре преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Препоръчва се съхранение в хоризонтално положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1612/002 – опаковка от 1 с отделна игла
EU/1/21/1612/001 – опаковка от 1 без игла
EU/1/21/1612/004 – опаковка от 10 с отделни игли
EU/1/21/1612/003 – опаковка от 10 без игли
EU/1/21/1612/006 – опаковка от 50 с отделни игли
EU/1/21/1612/005 – опаковка от 50 без игли

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Предварително напълнени спринцовки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prevenar 20 инжекционна суспензия
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се разклати добре преди употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза (0,5 ml)

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Prevenar 20 инжекционна суспензия

пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (20-валентна, адсорбирана)
[pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed)]

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да получите тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана лично на Вас или на Вашето дете. Не я прехотстъпвайте на други хора.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Prevenar 20 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да получите Prevenar 20
3. Как се прилага Prevenar 20
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Prevenar 20
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Prevenar 20 и за какво се използва

Prevenar 20 е пневмококова ваксина, прилагана на:

- деца на възраст от 6 седмици до по-малко от 18 години за предотвратяване на заболявания като: менингит (възпаление на мозъчните обвивки), сепсис или бактериемия (бактерии в кръвта), пневмония (инфекция на белите дробове) и инфекции на ухото (остър среден отит), причинени от 20 типа бактерии *Streptococcus pneumoniae*.
- лица на 18 и повече години за подпомагане на предотвратяването на заболяване, като: пневмония (белодробна инфекция), сепсис и бактериемия (бактерии в кръвообращението) и менингит (възпаление на мозъчните обвивки), причинени от 20 типа бактерии *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 20 осигурява защита срещу 20 вида бактерии *Streptococcus pneumoniae*.

Ваксината действа, като подпомага организма да изработи свои собствени антитела, които осигуряват защита срещу тези заболявания.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да получите Prevenar 20

Prevenar 20 не трябва да се прилага

- ако Вие или Вашето дете сте алергични (свръхчувствителни) към активните вещества или към някоя от останалите съставки в това лекарство (изброени в точка 6) или към някоя друга ваксина, която съдържа дифтериен токсоид.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди ваксиниране, ако Вие или Вашето дете:

- в момента или в миналото сте имали проблеми след каквато и да е доза от Prevenar 20, като алергична реакция или проблеми с дишането,
- имате тежко протичащо заболяване или висока температура. Слабо повишена температура или инфекция на горните дихателни пътища (напр. простуда) не е причина за отлагане на ваксинирането,
- имате някакви проблеми с кръвосъсирването или лесно получавате синини,
- имате отслабена имунна система (като при ХИВ инфекция); възможно е да не получите пълната полза от Prevenar 20.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди ваксиниране, ако Вашето дете е родено много преждевременно (на или преди 28-та седмица от бременността), тъй като могат да възникнат по-продължителни от нормалното паузи между вдишванията за 2-3 дни след ваксинацията.

Както всяка друга ваксина, Prevenar 20 няма да защити всички лица, които са ваксинирани.

Prevenar 20 предпазва само от инфекции на ухото, причинени от типове *Streptococcus pneumoniae*, за които е разработена ваксината. Prevenar 20 няма да предпази от други инфекциозни агенти, които могат да причинят инфекции на ухото.

Други лекарства/ваксини и Prevenar 20

Вашето дете може да получи Prevenar 20 едновременно с други рутинни ваксини в детската възраст.

При възрастни Prevenar 20 може да бъде прилагана едновременно с противогрипната (инактивирана) ваксина, на различни места на инжектиране. В зависимост от индивидуалната оценка на риска от Вашия лекар може да бъде препоръчано прилагането на двете ваксини с интервал от например 4 седмици.

При възрастни Prevenar 20 може да се прилага едновременно с иРНК ваксина срещу COVID-19.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, или наскоро сте получили някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Шофиране и работа с машини

Prevenar 20 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от реакциите, споменати в точка 4 „Възможни нежелани реакции“, могат да повлияят временно на способността Ви за шофиране или работа с машини.

Prevenar 20 съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Prevenar 20

Лекарят или медицинската сестра ще инжектират препоръчителната доза (0,5 ml) от ваксината в горната част на ръката Ви или в мускул в горната част на ръката или бедрото на Вашето дете.

Кърмачета на възраст от 6 седмици до 15 месеца

Вашето дете трябва да получи първоначален курс от три инжекции от ваксината, последван от бустер доза.

- Първата инжекция може да бъде направена още на възраст от 6 седмици до 8 седмици.
- Всяка инжекция ще бъде прилагана поотделно с интервал от най-малко 4 седмици между дозите, с изключение на последната инжекция (бустер доза), която ще бъде приложена на възраст между 11 и 15 месеца.

Ще бъдете информирани кога Вашето дете трябва да бъде доведено за следващите инжекции.

В зависимост от официалните препоръки във Вашата държава, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за повече информация.

Недоносени кърмачета (родени преди 37 седмица на бременността)

Вашето дете ще получи първоначален курс от три инжекции, последван от бустер доза. Първата инжекция може да бъде направена още на възраст от 6 седмици с най-малко 4 седмици между дозите. На възраст между 11 и 15 месеца Вашето дете ще получи четвърта инжекция (бустер доза).

Неваксинирани кърмачета на възраст от 7 месеца до по-малко от 12 месеца

Кърмачета на възраст от **7 месеца до по-малко от 12 месеца** трябва да получат три инжекции. Първите две ще бъдат приложени с интервал от най-малко 4 седмици между дозите. Третата инжекция ще бъде приложена през втората година от живота.

Неваксинирани деца на възраст от 12 месеца до по-малко от 24 месеца

Деца на възраст от **12 месеца до по-малко от 24 месеца** трябва да получат две инжекции, приложени с интервал най-малко 8 седмици между дозите.

Неваксинирани деца на възраст от 2 години до по-малко от 5 години

Деца на възраст от **2 години до по-малко от 5 години** трябва да получат една инжекция.

Деца и юноши на възраст от 15 месеца до по-малко от 5 години, които са напълно ваксинирани преди това с Prevenar 13

Деца на възраст от **15 месеца до по-малко от 5 години**, които преди това са получили пълната схема на ваксинация с Prevenar 13, трябва да получат една инжекция.

Деца и юноши на възраст от 5 години до по-малко от 18 години независимо дали преди това са ваксинирани с Prevenar 13.

Деца и юноши на възраст от **5 до по-малко от 18 години** ще получат една инжекция.

Ако Вашето дете е получило Prevenar 13 преди това, трябва да има интервал от най-малко 8 седмици преди прилагането на Prevenar 20.

Възрастни

Възрастните трябва да получат една инжекция.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако преди това Ви е била приложена пневмококова ваксина.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Prevenar 20, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Специални популации

Лица, за които се счита, че са с по-висок риск от пневмококова инфекция (като например тези със сърповидно-клетъчна болест или ХИВ инфекция), включително тези, които преди това са били ваксинирани с 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина, може да получат най-малко една доза Prevenar 20.

Лица с трансплантация на стволови клетки може да получат три инжекции, като първата ще бъде приложена 3 до 6 месеца след трансплантацията и с интервал най-малко 4 седмици между дозите. Четвърта инжекция (бустер доза) се препоръчва 6 месеца след третата инжекция.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Prevenar 20 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции на Prevenar 20

Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако забележите признаци на следните сериозни нежелани реакции (вижте също точка 2): подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото (оток), задух (диспнея), хрипове (брохоспазъм) – те могат да са признаци на тежка алергична реакция, като анафилаксия, включително шок.

Други нежелани реакции

Следните нежелани реакции включват тези, съобщени за Prevenar 20 при кърмачета и деца (на възраст от 6 седмици до по-малко от 5 години):

Много чести: могат да възникнат при повече от 1 на 10 дози от ваксината

- Намален апетит
- Раздразнителност

- Сънливост
- Повишена температура
- На мястото на инжектиране при всички деца: зачервяване, втвърдяване или подуване, болка или чувствителност
- На мястото на инжектиране след бустер доза и при деца на възраст от 2 до по-малко от 5 години: зачервяване, втвърдяване или подуване по-голямо от 2,0 до 7,0 cm

Чести: могат да възникнат при до 1 на 10 дози от ваксината

- Диария
- Повръщане
- Обрив
- Треска (висока температура 38,9° C или по-висока)
- На мястото на инжектиране след първоначалния курс инжекции: зачервяване, втвърдяване или подуване, по-голямо от 2,0 до 7,0 cm, болка или чувствителност, пречещи на движението

Нечести: могат да възникнат при до 1 на 100 дози от ваксината

- Гърчове (или припадъци), включително такива, предизвикани от висока температура
- Копривна треска (уртикария или подобен на уртикария обрив).
- На мястото на инжектиране: зачервяване, втвърдяване или подуване, по-голямо от 7,0 cm

Редки: могат да възникнат при до 1 на 1 000 дози от ваксината

- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност) на мястото на инжектиране.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при Prevenar 13 и е възможно да се наблюдават при Prevenar 20:

- Колапс или подобно на шок състояние (хипотонично-хипореактивен епизод)
- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност), включително подуване на лицето и/или устните
- Плач
- Неспокоен сън

Следните нежелани реакции включват тези, съобщени за Prevenar 20 при деца и юноши (на възраст от 5 години до по-малко от 18 години):

Много чести: могат да възникнат при повече от 1 на 10 дози от ваксината

- Главоболие
- Мускулна болка
- На мястото на инжектиране: болка, чувствителност, зачервяване, втвърдяване или подуване
- Умора

Чести: могат да възникнат при до 1 на 10 дози от ваксината

- Болка в ставите
- На мястото на инжектиране: болка или чувствителност, пречещи на движението

Нечести: могат да възникнат при до 1 на 100 дози от ваксината

- Копривна треска (уртикария или подобен на уртикария обрив)
- Треска

Следните нежелани реакции са наблюдавани при Prevenar 13 и е възможно да се наблюдават при Prevenar 20:

- Диария
- Повръщане
- Намален апетит

- Раздразнителност
- Сънливост
- Неспокоен сън
- Обрив

При деца и юноши с инфекция с ХИВ, сърповидно-клетъчна болест или трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки се наблюдават сходни нежелани реакции, като главоболие, повръщане, диария, повишена температура, умора, ставна и болка на мястото на инжектиране: болка или чувствителност, пречещи на движението, са много чести.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при Prevenar 13 при пастмаркетинговото наблюдение при деца и е възможно да се наблюдават при Prevenar 20:

- Тежка алергична реакция, включително шок (сърдечносъдов колапс); подуване на устните, лицето или гърлото (ангиоедем)
- Уголемени лимфни възли или жлези (лимфаденопатия) в близост до мястото на ваксиниране, като например под мишницата или в слабините
- На мястото на инжектиране: копривна треска (уртикария), зачервяване и дразнене (дерматит) и сърбеж (пруритус)
- Обрив, причиняващ сърбящи червени петна (еритема мултиформе)

Следните нежелани реакции включват съобщените за Prevenar 20 при възрастни:

Много чести: могат да възникнат при повече от 1 на 10 дози от ваксината

- Главоболие
- Болка в ставите и мускулите
- Болка/чувствителност на мястото на инжектиране и умора

Чести: могат да възникнат при до 1 на 10 дози от ваксината

- Подуване на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране и повишена температура

Нечести: могат да възникнат при до 1 на 100 дози от ваксината

- Диария, гадене и повръщане
- Обрив и подуване на лицето, устните, устата, езика и гърлото, които могат да предизвикат затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)
- Сърбеж на мястото на инжектиране, подуване на жлезите на врата, подмишницата или слабините (лимфаденопатия), обрив на мястото на инжектиране (уртикария) и втрисане

Следните нежелани реакции са наблюдавани при Prevenar 13 и е възможно да се наблюдават при Prevenar 20:

- Обрив, причиняващ сърбящи червени петна (еритема мултиформе)
- Дразнене на мястото на инжектиране
- Намален апетит
- Ограничено движение на ръката

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Prevenar 20

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Prevenar 20 трябва да се използва възможно най-скоро след изваждане от хладилника.

Да не се замразява. Да се изхвърли, ако ваксината е замразявана.

Данните за стабилност сочат, че ваксината е стабилна за 96 часа, когато се съхранява при температури от 8°C до 25°C, или за 72 часа, когато се съхранява при температури от 0°C до 2°C. В края на тези периоди Prevenar 20 трябва да се използва или изхвърли. Тези данни са предвидени да дават насоки на медицинските специалисти в случай само на временни температурни отклонения.

Предварително напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в хладилник в хоризонтално положение за намаляване до минимум на времето за ресуспендиране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Prevenar 20

Активните вещества са полизахаридни CRM₁₉₇ конюгати, състоящи се от:

- 2,2 микрограма полизахарид за серотипове 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F и 33F
- 4,4 микрограма полизахарид за серотип 6B

Една доза (0,5 ml) съдържа приблизително 51 микрограма носещ белтък за CRM₁₉₇, адсорбиран върху алуминиев фосфат (0,125 mg алуминий).

Другите съставки са натриев хлорид, янтарна киселина, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Prevenar 20 и какво съдържа опаковката

Ваксината е бяла инжекционна суспензия, предоставена в едnodозова, предварително напълнена (0,5 ml) спринцовка. Тя се предоставя в опаковки, съдържащи по 1, 10 и по 50 спринцовки със или без игли. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

| | |
|---|---|
| Притежател на разрешението за употреба: | Производител, отговорен за освобождаването на |
| Pfizer Europe MA EEIG | партиди: |
| Boulevard de la Plaine 17 | Pfizer Manufacturing Belgium NV |
| 1050 Bruxelles | Rijksweg 12 |
| Белгия | 2870 Puurs-Sint-Amands |
| | Белгия |

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft

Tel: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: + 356 21344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.

Télf: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM/ГГГГ}>

Други източници на информация

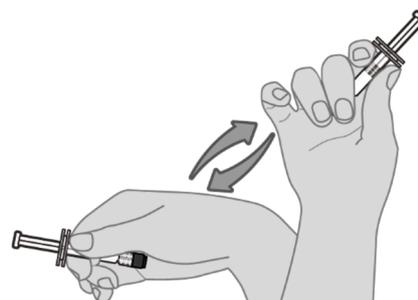
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

По време на съхранение може да се наблюдава бяла утайка и бистра надутаечна течност (супернатант). Това не представлява признак на нарушаване на качеството. Предварително напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в хоризонтално положение за намаляване до минимум на времето за ресуспендиране.

Подготовка за приложение**Стъпка 1. Ресуспендиране на ваксината**

Хванете предварително напълнената спринцовка хоризонтално между палеца и показалеца и разклатете енергично, докато съдържанието на спринцовката стане хомогенна бяла суспензия. Не използвайте ваксината, ако тя не може да бъде ресуспендирана.

**Стъпка 2. Визуална проверка**

Преди прилагане проверете визуално ваксината за големи частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако има големи частици или се установи промяна на цвета. Ако ваксината не е хомогенна бяла суспензия, повторете стъпки 1 и 2.



Стъпка 3. Отстранете капачката на спринцовката

Отстранете капачката на спринцовката от Luer lock адаптера, като завъртите бавно капачката обратно на часовниковата стрелка, като придържате Luer lock адаптера.



Забележка: Трябва да се обръща особено внимание за гарантиране, че изваденото бутало няма да бъде натиснато, докато се отстранява капачката на спринцовката.

Стъпка 4. Поставете стерилната игла

Поставете игла, подходяща за интрамускулно приложение, към предварително напълнената спринцовка, като държите Luer lock адаптера и завъртите иглата по посока на часовниковата стрелка.

Приложете цялата доза.

Prevenar 20 е само за интрамускулно приложение.

Prevenar 20 не трябва да се смесва с каквито и да е други ваксини или лекарствени продукти в същата спринцовка.

Prevenar 20 може да бъде прилагана едновременно с други ваксини в детска възраст; в този случай трябва да се използват различни места на ваксиниране.

Prevenar 20 може да бъде прилагана на възрастни по същото време като сезонната ваксина срещу грип (QIV; повърхностен антиген, инактивиран, с адювант). При лица с подлежащи състояния, свързани с висок риск от развитие на животозастрашаващо пневмококово заболяване, може да се обмисли разделяне на приложението на QIV и Prevenar 20 във времето (напр. с интервал от приблизително 4 седмици). Трябва да се използват различни места на ваксиниране.

Prevenar 20 може да се прилага при възрастни едновременно с иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана).

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.