

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prevenar 20, süstesuspensioon süstlis

Pneumokokk-polüsahhariidide konjugaatvaktsiin (20-valentne, adsorbeeritud)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

pneumokoki serotüübi 1 <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 3 <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 4 <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 5 <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 6A <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 6B <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	4,4 µg
pneumokoki serotüübi 7F <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 8 <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 9V <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 10A <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 11A <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 12F <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 14 <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 15B <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 18C <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 19A <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 19F <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 22F <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 23F <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 33F <sup>1,2</sup> kapsli polüsahhariidi	2,2 µg

<sup>1</sup> Konjugeeritud CRM<sub>197</sub> kandjavalguga (ligikaudu 51 µg annuses)

<sup>2</sup> Adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile (0,125 mg alumiiniumi annuses)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon

Vaktsiin on valge homogeenne suspensioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Imikute, laste ja noorukite (vanuses 6 nädalat kuni < 18 aastat) aktiivne vaksineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu.

18-aastaste ja vanemate isikute aktiivne vaktsineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu.

Teave pneumokokkide spetsiifiliste serotüüpide vastase kaitse kohta on esitatud lõikudes 4.4 ja 5.1.

Prevenar 20 kasutamisel tuleb jälgida ametlikke soovitusi.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Prevenar 20 esimese annuse saanud imikutel on soovitatav vaktsineerimiskuur viia lõpule samuti Prevenar 20-ga.

<b>Vaktsineerimise ajakava imikutel ja lastel vanuses 6 nädalat kuni 15 kuud</b>	
<i>Neljaannuseline seeria (kolme annusega esmane seeria, millele järgneb tõhustusannus)</i>	Imikute esmane vaktsineerimisseeria hõlmab kolme annust, iga annus on 0,5 ml; esimene annus manustatakse tavaliselt 2 kuu vanuselt ja järgmised vähemalt 4-nädalaste vahedega. Esimese annuse võib manustada juba 6 nädala vanuselt. Neljas annus (tõhustusannus) soovitatakse manustada 11...15 kuu vanuselt (vt lõik 5.1).
<b>Vaktsineerimise ajakava 18-aastastel ja vanematel isikutel</b>	
<i>18-aastased ja vanemad isikud</i>	Prevenar 20 tuleb manustada 18-aastastele ja vanematele isikutele ühe annusena.  Revaktsineerimise vajadus Prevenar 20 täiendava annusega ei ole tõestatud.  Prevenar 20 puhul puuduvad andmed täiendavate vaktsineerimiste kohta teiste pneumokokkvaktsiinidega ning tõhustusannuse kasutamise kohta. Kui peetakse vajalikuks 23-valentse pneumokoki polüsahhariidvaktsiini (Pneumovax 23 [PPSV23]) kasutamist, siis tuginedes Prevenar 13 (pneumokoki konjugaatvaktsiin, mis koosneb samade 13 polüsahhariidi konjugaatidest, kui Prevenar 20) kliinilisele kogemusele tuleb Prevenar 20 manustada esimesena (vt lõik 5.1).

### *Lapsed*

Prevenar 20 kasutamise kohta imikutel < 6 nädalat, enneaegsetel, vaktsineerimata või osaliselt vaktsineeritud vanematel imikutel ja lastel on andmed piiratud või puuduvad (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1). Järgnevalt esitatud annustamise soovitused põhinevad peamiselt Prevenar 13 kasutamisest saadud kogemustel.

### *Imikud vanuses < 6 nädalat*

Prevenar 20 ohutus ja efektiivsus imikutel < 6 nädalat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### *Enneaegsed imikud (sündinud varem kui 37. rasedusnädalal)*

Prevenar 20 soovitatav vaksineerimisseeria koosneb neljast 0,5 ml annusest. Imiku esmane vaksineerimisseeria koosneb kolmest annusest, millest esimene annus manustatakse 2 kuu vanuselt ja järgmised vähemalt 4-nädalaste vahedega. Esimese annuse võib manustada juba 6 nädala vanuselt. Neljas annus (tõhustusannus) soovatakse manustada 11...15 kuu vanuselt (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### *Vaksineerimata imikud vanuses 7... < 12 kuud*

Kaks 0,5 ml annust vähemalt 4-nädalase vahega. Kolmas annus soovatakse manustada teisel eluaastal.

### *Vaksineerimata lapsed vanuses 12... < 24 kuud*

Kaks 0,5 ml annust vähemalt 8-nädalase vahega.

### *Vaksineerimata lapsed vanuses 2... < 5 aastat*

Üks 0,5 ml annus.

### *Varem Prevenar 13-ga täielikult vaksineeritud lapsed vanuses 15 kuud kuni < 5 aastat*

Üks annus (0,5 ml) individuaalse raviotsuse põhjal, lähtudes ametlikest soovitustest immuunvastuse esilekutsumiseks täiendavate serotüüpide vastu.

Kui lapsele manustati varem Prevenar 13, peab sellest olema enne Prevenar 20 manustamist möödunud vähemalt 8 nädalat (vt lõik 5.1).

### *Varem Prevenar 13-ga vaksineeritud või vaksineerimata lapsed ja noorukid vanuses 5... < 18 aastat*

Üks annus (0,5 ml) individuaalse raviotsuse põhjal, lähtudes ametlikest soovitustest.

Kui lapsele manustati varem Prevenar 13, peab sellest olema enne Prevenar 20 manustamist möödunud vähemalt 8 nädalat (vt lõik 5.1).

### *Patsientide erirühmad*

Andmed Prevenar 20 kasutamise kohta patsientide erirühmades puuduvad.

Kogemused on saadaval Prevenar 13-ga (pneumokoki konjugaatvaktsiin, mis koosneb samade 13 polüsahhariidi konjugaatidest, mida sisaldab ka Prevenar 20) tehtud kliinilistest uuringutest täiskasvanutel ja lastel, kellel on suurem risk pneumokokkinfektsiooni tekkeks, sh inimese immuunpuudulikkuse viirusinfektsiooniga (*human immunodeficiency virus*, HIV) või hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni (HTT) läbinud immuunpuudulikkusega täiskasvanud ja lapsed ning sirprakulise aneemiaga lapsed (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Nende andmete põhjal anti Prevenar 13-ga järgmised annustamise soovitusel:

- Pneumokokkinfektsiooni suurema tekkeriskiga isikuid (nt sirprakulise aneemia või HIV-infektsiooniga isikud), sh varem PPSV23 ühe või mitme annusega vaksineeritud, soovitati vaksineerida Prevenar 13 vähemalt ühe annusega.
- Isikutel, kellele on tehtud HTT, koosnes Prevenar 13-ga soovitatav vaksineerimisskeem neljast 0,5 ml annusest. Esmane vaksineerimine koosnes kolmest annusest, millest esimene annus manustati 3...6 kuud pärast HTT-d ja järgnevad annused vähemalt 4-nädalaste vahedega. Tõhustusannus soovitati manustada 6 kuud pärast kolmandat annust (vt lõik 5.1).

Prevenar 20-ga vaksineerimise suuniste andmisel suure riskiga erirühmade kohta võib kaaluda Prevenar 13 puhul soovitatavat annustamist. Teave immuunvastuse kohta pneumokokkvaktsiinidele immuunpuudulikkusega isikutel vt ka lõigud 4.4 ja 5.1.

#### Manustamisviis

Ainult intramuskulaarseks kasutamiseks.

Vaktsiini (0,5 ml) tuleb manustada intramuskulaarse süstena. Eelistatavad süstekohad on imikutel reie anterolateraalne osa (*musculus vastus lateralis*) või lastel ja täiskasvanutel õlavarre deltalihas. Närvidesse või veresoontesse või nende lähedusse süstimise vältimiseks tuleb Prevenar 20 manustamisel olla ettevaatlik.

Vaktsiini käsitlemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või difteeria toksoidi suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Prevenar 20 ei tohi süstida intravaskulaarselt.

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Ülitundlikkus

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peab alati vastav meditsiiniline abi ja järelevalve olema kohe kättesaadav juhuks, kui pärast vaktsiini manustamist tekib harvaesinev anafülaktiline reaktsioon.

#### Kaasuvad haigused

Isikutel, kes põevad ägedat raskekujulist palavikuga kulgevat haigust, tuleb vaksineerimine edasi lükata. Vähemolulise infektsiooni, näiteks nohu puhul, ei ole vaksineerimise edasilükkamine vajalik.

#### Trombotsütopeenia ja koagulatsioonihäired

Trombotsütopeenia või veritsushäirega isikutele tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega, sest pärast intramuskulaarset manustamist võib tekkida verejooks.

Hüübimishäiretega patsientidel tuleb enne mis tahes vaktsiini intramuskulaarset manustamist hoolikalt hinnata veritsusriski ja kui oodatav kasu ületab kindlalt võimalikud riskid, tuleb kaaluda subkutaanset manustamist.

#### Kaitse pneumokokkhaiguse vastu

Prevenar 20 võib kaitsta ainult vaktsiinis sisalduvate *Streptococcus pneumoniae* serotüüpide vastu ega kaitse teiste invasiivset haigust, kopsupõletikku või keskkõrvapõletikku põhjustavate mikroorganismide vastu. Nagu teisedki vaktsiinid, ei pruugi Prevenar 20 kaitsta invasiivse pneumokokkhaiguse, kopsupõletiku või keskkõrvapõletiku vastu kõiki vaksineeritud isikuid. Kõige uuema epidemioloogilise teabe saamiseks tuleb konsulteerida vastava riikliku organisatsiooniga.

## Immuunpuudulikkusega isikud

Ohutus- ja immunogeensused Prevenar 20 kasutamise kohta immuunpuudulikkusega isikutel puuduvad. Vaksineerimist tuleb kaaluda iga isiku puhul individuaalselt.

Kogemused pneumokokkvaktsiinidega näitavad, et osadel muutunud immunokompetentsusega isikutel võib Prevenar 20 esile kutsuda nõrgema immuunvastuse.

Nõrgenenud immuunvastus aktiivsele immuniseerimisele võib tekkida pärssitud immuunsüsteemiga isikutel, tingituna kas immunosupressiivsest ravist, geenidefektist, HIV-infektsioonist või muust põhjusest. Selle kliiniline olulisus ei ole teada.

Saadaval on andmed Prevenar 13 (pneumokoki konjugaatvaktsiin, mis koosneb samade 13 polüsahhariidi konjugaatidest, mida sisaldab ka Prevenar 20) ohutuse ja immunogeensuse kohta HIV-infektsiooniga, sirprakulise aneemiaga või HTT läbinud isikutel (vt lõik 4.8 ja 5.1). Prevenar 20 kasutamisel tuleb jälgida ametlikke soovitusi.

Kõigi uuritud vanuserühmade täiskasvanutel olid täidetud ametlikud mittehalmemuse kriteeriumid, kuigi Prevenar 20 korral täheldati Prevenar 13-ga võrreldes enamiku serotüüpide osas arvuliselt väiksemaid tiitrite geomeetrilisi keskmiseid (*geometric mean titres*, GMT) (vt lõik 5.1). Lastel täheldati kõigi ühiste serotüüpide osas arvuliselt väiksemaid immunoglobuliini G (IgG) kontsentratsioonide geomeetrilisi keskmiseid (*geometric mean concentrations*, GMC) võrreldes Prevenar 13-ga (vt lõik 5.1). Nende tähelepanekute kliiniline olulisus immuunpuudulikkusega isikutel on teadmata.

## Lapsed

Esmase immuniseerimise perioodi manustamisel väga enneaegsetele imikutele (sündinud  $\leq 28$ . rasedusnädalal) ja eriti neile, kellel on anamneesis hingamisteede ebaküpsus, tuleb kaaluda apnoe võimalikku tekkeriski ja vajadust jälgida 48...72 t jooksul hingamist. Kuna kasu vaksineerimisest on selles imikute rühmas suur, siis ei tohi vaksineerimist ära jätta ega edasi lükata.

## Abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Erinevaid süstitavaid vaktsiine tuleb manustada alati erinevatesse vaksineerimiskohtadesse.

Prevenar 20 ei tohi segada samas süstlas teiste vaktsiinide ega ravimpreparaatidega.

## Lapsed

Imikutele ja lastele vanuses 6 nädalat kuni < 5 aastat võib Prevenar 20 manustada samaaegselt mis tahes järgmise vaktsiini antigeeniga nii ühevalentse kui ka kombineeritud vaktsiinina: difteeria, teetanuse, atsellulaarse läkaköha, B-hepatiidi, *Haemophilus influenzae* tüüpi b, poliomüeliidi (inaktiveeritud), leetrite, mumps, punetiste ja tuulrõugete vastased vaktsiinid. Kliinilistes uuringutes oli Prevenar 20-ga koos lubatud manustada rotaviiruse vastast vaktsiini ning ohutusküsimusi ei tuvastatud.

## 18-aastased ja vanemad isikud

Prevenar 20 tohib manustada samaaegselt gripiviirusevastase hooajalise vaktsiiniga (neljavalentne gripivaktsiin; pinnaantigeeni sisaldav, inaktiveeritud ja adjuvandiga). Isikutel, kelle kaasuvaid haigusi

seostatakse eluohtlike pneumokokkhaiguste suure tekkeriskiga, võib kaaluda neljavalentse gripivaktsiini ja Prevenar 20 manustamist eraldi (nt ligikaudu 4-nädalase vahega). Topeltpimedas randomiseeritud uuringus (B7471004) 65-aastastel ja vanematel täiskasvanutel oli immuunvastus formaalselt mittehalvem, siiski täheldati gripiviirusevastase hooajalise vaktsiiniga (neljavalentne gripivaktsiin; pinnaantigeeni sisaldav, inaktiveeritud ja adjuvandiga) samaaegsel manustamisel arvuliselt väiksemaid tiitreid Prevenar 20-s sisalduvate kõigi pneumokoki serotüüpide vastu võrreldes Prevenar 20 eraldi manustamisega. Selle leiu kliiniline olulisus on teadmata.

Prevenar 20 tohib manustada samaaegselt COVID-19 mRNA vaktsiiniga (modifitseeritud nukleosiid).

Teiste vaktsiinide ja Prevenar 20 samaaegse manustamise kohta andmed puuduvad.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Prevenar 20 kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Katseloomadel läbi viidud uuringud ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele.

Prevenar 20 manustamist raseduse ajal tuleb kaaluda ainult juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid emale ja lootele.

##### Imetamine

Pole teada, kas Prevenar 20 eritub rinnapiima.

##### Fertiilsus

Prevenar 20 toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Katseloomadel läbi viidud uuringud ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Prevenar 20 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4.8 mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### *Lapsed*

Prevenar 20 ohutust hinnati 5987 osalejal vanuses 6 nädalat kuni < 18 aastat viies kliinilises uuringus (ühes II faasi ja neljas III faasi uuringus), neljas randomiseeritud topeltpimedas võrdlusvaktsiini kontrolliga kliinilises uuringus ja ühes ühe ravirühmaga kliinilises uuringus; 3664 osalejat said vähemalt 1 annuse Prevenar 20 ja 2323 osalejat said Prevenar 13 (võrdlusvaktsiin).

##### Osalejad vanuses 6 nädalat kuni < 15 kuud

Kliinilised uuringud tehti tervetel imikutel vanuses 6 nädalat kuni < 15 kuud, kasutades kolmeannuselist skeemi või neljaannuselist skeemi (vt lõik 5.1). Imikutel tehtud uuringutes said 5156 osalejat vähemalt 1 vaktsiiniannuse: 2833 said Prevenar 20 ja 2323 said Prevenar 13. Kokkuvõttes sai ligikaudu 90% kõigis rühmades osalejatest kõik annused kuni uuringupõhise väikelapse annuseni. Kõigis uuringutes koguti pärast iga annuse manustamist andmeid paiksete

reaktsioonide ja süsteemsete kõrvaltoimete kohta ning teavet kõrvaltoimete kohta koguti kõigis uuringutes alates esimese annuse manustamisest kuni ühe kuu möödumiseni viimase imiku vaksineerimisest ning alates väikelapse annuse manustamisest kuni ühe kuu möödumiseni väikelapse annuse manustamisest. Tõsiseid kõrvaltoimeid hinnati III faasi uuringus B7471012 (uuring 1012) kuni ühe kuu möödumiseni viimasest annusest ning III faasi uuringutes (uuringud 1011 ja 1013) ja II faasi uuringus (uuring 1003) kuni 6 kuu möödumiseni viimasest annusest.

Imikuid hõlmavates uuringupopulatsioonides oli Prevenar 20 hästi talutav nii manustamisel kolmeannuselise kui ka neljaannuselise seeriana, kusjuures raskete paiksete reaktsioonide ja süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus oli väike ja enamik reaktsioone taandusid 1...3 päevaga. Paiksete reaktsioonidega ja süsteemsete kõrvaltoimetega osalejate osakaalud olid pärast Prevenar 20 manustamist üldiselt sarnased pärast Prevenar 13 manustamist kirjeldatud vastavate näitajatega. Kõige sagedamini teatatud paiksed reaktsioonid ja süsteemsed kõrvaltoimed pärast Prevenar 20 mis tahes annuse manustamist olid ärrituvus, unisus ja valu süstekohal. Neis uuringutes manustati või oli lubatud Prevenar 20 manustada koos teatud tavapäraste lastevaktsiinidega (vt lõik 4.5).

Uuring 1012 oli keskne topeltpime randomiseeritud, võrdlusvaktsiini kontrolliga III faasi uuring, milles 601 tervele imikule manustati Prevenar 20 kolmeannuselise seeriana. Kõige sagedamini teatatud (> 10%) kõrvaltoimed pärast Prevenar 20 mis tahes annust olid ärrituvus (71,0...71,9%), unisus / pikenenud uni (50,9...61,2%), valu süstekohal (22,8...42,4%), söögiisu vähenemine (24,7...39,3%), punetus süstekohal (25,3...36,9%), turse süstekohal (21,4...29,8%) ja palavik  $\geq 38,0$  °C (8,9...24,3%). Enamik kõrvaltoimeid tekkisid 1...2 päeva pärast vaksineerimist, olid kerged või möödukad ja lühikese kestusega (1...2 päeva).

Uuringud 1011, 1013 ja 1003 olid topeltpimedad randomiseeritud, võrdlusvaktsiini kontrolliga uuringud 2232 tervel imikul, keda vaksineeriti Prevenar 20 neljaannuselise seeriaga. Kõige sagedamini teatatud (> 10%) kõrvaltoimed imikutel pärast Prevenar 20 mis tahes annust olid ärrituvus (58,5...70,6%), unisus / pikenenud uni (37,7...66,2%), valu süstekohal (32,8...45,5%), söögiisu vähenemine (23,0...26,4%), punetus süstekohal (22,6...24,5%) ja turse süstekohal (15,1...17,6%). Enamik pärast vaksineerimist tekkinud kõrvaltoimeid olid kerged või möödukad ja taandusid 1...3 päevaga. Rasketest reaktsioonidest teatati harva.

Uuringus 1013 sarnanesid paiksete reaktsioonide ja süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedused enneaegsete alarühmas (34. kuni varem kui 37. rasedusnädalal sündinud 111 imikut) ajalistel imikutel täheldatutega või neid esines harvemini. Enneaegsete alarühmas oli mis tahes paiksete reaktsioonide esinemissagedus Prevenar 20 rühmas 31,7...55,3% ja süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus oli Prevenar 20 rühmas 65,0...85,5%.

#### Osalejad vanuses 15 kuud kuni < 18 aastat

III faasi uuringus B7471014 (uuring 1014) manustati 831 osalejale vanuses 15 kuud kuni < 18 aastat üks annus Prevenar 20. Osalejad olid jaotatud nelja vanuserühma (209 osalejat vanuses 15...< 24 kuud, 216 osalejat vanuses 2...< 5 aastat, 201 osalejat vanuses 5...< 10 aastat ja 205 osalejat vanuses 10...< 18 aastat). Alla 5 aasta vanused osalejad olid varem saanud vähemalt 3 annust Prevenar 13.

Osalejatel vanuses < 2 aastat olid pärast Prevenar 20 mis tahes annust kõige sagedamini teatatud (> 10%) kõrvaltoimed ärrituvus (61,8%), valu süstekohal (52,5%), uimasus / pikenenud uni (41,7%), punetus süstekohal (37,7%), söögiisu vähenemine (25,0%), turse süstekohal (22,1%) ja palavik  $\geq 38,0$  °C (11,8%). 2-aastastel ja vanematel osalejatel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed valu süstekohal (66,0...82,9%), lihasevalu (26,5...48,3%), punetus süstekohal (15,1...39,1%), väsimus (27,8...37,2%), peavalu (5,6...29,3%) ja turse süstekohal (15,6...27,1%).

#### *18-aastased ja vanemad osalejad*

Prevenar 20 ohutust hinnati kuues kliinilises uuringus (kaks I faasi, üks II faasi ja kolm III faasi uuringut) 4552 osalejale vanuses  $\geq 18$  aastat ja 2496 osalejale võrdlusrühmades.



III faasi uuringutes manustati Prevenar 20 4263 osalejale. Nende hulka kuulusid 1798 osalejat vanuses 18...49 aastat, 334 osalejat vanuses 50...59 aastat ja 2131 osalejat vanuses  $\geq 60$  aastat (neist 1138 olid 65-aastased ja vanemad). III faasi uuringutes Prevenar 20 saanud osalejatest ei olnud 3639 varem pneumokokkvaktsiini saanud, 253 olid varem immuniseeritud Pneumovax 23-ga (pneumokoki polüsahhariidvaktsiin [23-valentne]; PPSV23) ( $\geq 1... \leq 5$  aastat enne uuringusse registreerumist), 246 olid varem saanud ainult Prevenar 13 ( $\geq 6$  kuud enne uuringusse registreerumist) ja 125 olid varem saanud esmalt Prevenar 13 ja seejärel PPSV23 (PPSV23 annus  $\geq 1$  aasta enne uuringusse registreerumist).

III faasi uuringus B7471007 (keskne uuring 1007) hinnati osalejaid kõrvaltoimete suhtes üks kuu pärast vaktsineerimist ja tõsiste kõrvaltoimete suhtes 6 kuu jooksul pärast vaktsineerimist. Uuring hõlmas 447 osalejat vanuses 18...49 aastat, 445 osalejat vanuses 50...59 aastat, 1985 osalejat vanuses 60...64 aastat, 624 osalejat vanuses 65...69 aastat, 319 osalejat vanuses 70...79 aastat ja 69 osalejat vanuses  $\geq 80$  aastat.

Uuringus 1007 ja III faasi uuringus B7471008 (partii järjepidevuse uuring 1008) olid osalejatel vanuses 18...49 aastat kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed valu süstekohal (79,2%), lihasevalu (62,9%), väsimus (46,7%), peavalu (36,7%) ja liigesevalu (16,2%). Uuringus 1007 olid osalejatel vanuses 50...59 aastat kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed valu süstekohal (72,5%), lihasevalu (49,8%), väsimus (39,3%), peavalu (32,3%) ja liigesevalu (15,4%). Uuringus 1007 olid osalejatel vanuses  $\geq 60$  aastat kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed valu süstekohal (55,4%), lihasevalu (39,1%), väsimus (30,2%), peavalu (21,5%) ja liigesevalu (12,6%). Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge või mõõduka tugevusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist.

III faasi uuringus B7471006 (uuring 1006) Prevenar 20-ga hinnati neid osalejaid vanuses  $\geq 65$  aastat, kelle varasem vaktsineeritus pneumokokkidevastase vaktsiiniga varieerus (varasem vaktsineerimine PPSV23-ga, Prevenar 13-ga või varasem vaktsineerimine Prevenar 13 ja seejärel PPSV23-ga). Selles uuringus osalejatel oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane nendega, mida kirjeldati uuringus 1007 osalejatel vanuses  $\geq 60$  aastat; veidi suurem valu süstekohal (61,2%) varem Prevenar 13 saanud osalejatel ja liigesevalu (16,8%) Prevenar 13 ja seejärel PPSV23 saanud osalejatel.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmistes tabelites on loetletud imikutel tehtud II faasi, laste ja täiskasvanute populatsioonides tehtud III faasi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

#### *Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed*

Kuna Prevenar 20 sisaldab sama 13 serotüübispetsiifilist kapsli polüsahhariidi konjugaati ja samu vaktsiini abiaineid kui Prevenar 13, on Prevenar 20 puhul üle võetud Prevenar 13-ga täheldatud kõrvaltoimed. Tabelis 1 on loetletud Prevenar 20-ga tehtud II faasi uuringutes imikutel ja III faasi uuringutes lastel ning täiskasvanute kõigis Prevenar 20-ga vaktsineeritute rühmades või integreeritud andmekogumites esinenud kõrvaltoimed, põhinedes kõrvaltoimete, paiksete reaktsioonide või süsteemsete kõrvaltoimete suurimal esinemissagedusel. Imikutel tehtud kliinilistest uuringutest saadud andmed kajastavad Prevenar 20 manustamist samaaegselt teiste tavapäraste lapseas manustatavate vaktsiinidega.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi järgi esinemissageduse ja tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Prevenar 20-ga tehtud kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed tabelina**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus			
		Imikud/lapsed/noorukid		Täiskasvanud	
		6 nädalat kuni < 5 aastat	5...< 18 aastat		
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkusreaktsioon, sh näoturse, düspnoe, bronhospasm	harv <sup>a</sup>	–	aeg-ajalt	
Ainevahetus- ja toitumishäired	söögiisu vähenemine	väga sage	väga sage <sup>a</sup>	väga sage <sup>a</sup>	
Psühhiaatrilised häired	ärrituvus	väga sage	väga sage <sup>a</sup>	–	
	nutmine	aeg-ajalt <sup>a</sup>	–	–	
Närvisüsteemi häired	unisus / pikenenud uni	väga sage	väga sage <sup>a</sup>	–	
	krambihood (sh febrilised krambid)	aeg-ajalt	–	–	
	hüpotooniline-hüporeaktiivne episood	harv <sup>a</sup>	–	–	
	rahutu uni / une vähenemine	väga sage <sup>a</sup>	väga sage <sup>a</sup>	–	
	peavalu	–	väga sage	väga sage	
Seedetrakti häired	diarröa	sage	sage <sup>a</sup>	aeg-ajalt <sup>b</sup>	
	iiveldus	–	–	aeg-ajalt	
	oksendamine	sage	sage <sup>a</sup>	aeg-ajalt <sup>b</sup>	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	sage	sage <sup>a</sup>	aeg-ajalt <sup>b</sup>	
	angioödeem	–	–	aeg-ajalt	
	urtikaaria või urtikaariaga sarnane lööve	aeg-ajalt	aeg-ajalt	–	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihasevalu	–	väga sage	väga sage	
	liigesevalu	–	sage	väga sage	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik (pürekxia)	väga sage	aeg-ajalt	sage	
	palavik üle 38,9 °C	sage	–	–	
	väsimus	–	väga sage	väga sage	
	erüteem vaksineerimiskohal	väga sage	väga sage	sage <sup>b</sup>	
	induratsioon/turse vaksineerimiskohal	väga sage	väga sage	sage <sup>b</sup>	
	erüteem või induratsioon/turse vaksineerimiskohal (> 2,0...7,0 cm)	väga sage (pärast väikelapse annust ja vanematel lastel [vanuses 2...< 5 aastat])	–	–	–
		sage (pärast imikute vaksineerimis-seeriat)	–	–	–
	erüteem või induratsioon/turse vaksineerimiskohal (> 7,0 cm)	aeg-ajalt	–	–	
	valu/hellus vaksineerimiskohal	väga sage	väga sage	väga sage	

**Tabel 1. Prevenar 20-ga tehtud kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed tabelina**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Imikud/lapsed/noorukid		Täiskasvanud
		6 nädalat kuni < 5 aastat	5...< 18 aastat	
	valu/hellus vaksineerimiskohal, mis piirab jäseme liikuvust	sage	sage	väga sage <sup>a</sup>
	kihelus vaksineerimiskohal	–	–	aeg-ajalt
	lümfadenoopatia	–	–	aeg-ajalt
	urtikaaria vaksineerimiskohal	–	–	aeg-ajalt
	külmavärinad	–	–	aeg-ajalt <sup>b</sup>
	ülitundlikkus vaksineerimiskohal	harv <sup>c</sup>	–	–

- Need esinemissagedused põhinevad Prevenar 13-ga tehtud kliiniliste uuringute andmetel; kuna neist ei teatatud Prevenar 20-ga tehtud uuringutes imikutel (II ja III faasi uuringud), lastel ja noorukitel vanuses < 18 aastat ning 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel (III faasi uuringud), siis on esinemissagedus teadmata.
- Täiskasvanutel tehtud Prevenar 13 kliinilistes uuringutes teatati kõrvaltoimest väga sageli ( $\geq 1/10$ ).
- Kõrvaltoimest Prevenar 13 puhul ei teatatud, kuigi urtikaariast süstekohal, kihelusest süstekohal ja dermatiidist süstekohal teatati Prevenar 13 puhul turuletulekujärgselt.

*Ohutus täiskasvanutel samaaegsel manustamisel koos teiste vaktsiinidega*

Prevenar 20 ja COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiid) kolmanda annuse (tõhustusannus) koosmanustamisel täiskasvanutele vanuses  $\geq 65$  aastat täheldati üldiselt sarnast taluvuse profiili nagu COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiid) manustamisel eraldi. Prevenar 20 eraldi manustamisega võrreldes esines ohutusprofiilis mõningaid erinevusi. III faasi uuringus B7471026 (uuring 1026) teatati koosmanustamisel väga sageli pürektsia (13,0%) ja külmavärinate (26,5%) esinemist. Koosmanustamise rühmas teatati ühel juhul ka pearinglust (0,5%).

*Turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed*

Tabelis 2 on loetletud Prevenar 13 turuletulekujärgsel kasutamisel spontaanselt teatatud kõrvaltoimed laste ja täiskasvanute populatsioonides, mida võib esineda ka Prevenar 20 puhul. Kogemused Prevenar 13 turuletulekujärgse ohutusega on Prevenar 20 puhul asjakohased, sest Prevenar 20 sisaldab Prevenar 13 kõiki komponente (polüsahhariidi konjugaate ja abiaineid). Nendest kõrvaltoimetest teatamine oli vabatahtlik ja põhines teadmata suurusega populatsioonil. Seetõttu ei saa nende esinemissagedust usaldusväärselt hinnata ega kindlaks teha, kas kõigi kõrvaltoimete puhul esines põhjuslik seos vaktsiini manustamisega.

**Tabel 2. Prevenar 13 turuletulekujärgsel perioodil esinenud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Vaksineerimiskoha piirkonda lokaliseerunud lümfadenoopatia
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, sh šokk
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Angioödeem, multiformne erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Dermatiit vaksineerimiskohal, urtikaaria vaksineerimiskohal, kihelus vaksineerimiskohal

Prevenar 13 puhul turuletulekujärgselt spontaanselt teatatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedust ei saanud seetõttu Prevenar 20 kohta olemasolevate andmete alusel hinnata ja mis on määratletud kui teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed.

## Lisateave patsientide erirühmade kohta Prevenar 13-ga tehtud uuringutest

HIV-infektsiooniga osalejatel vanuses 6...< 18 aastat on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane tabelis 1 esitatuga, v.a palavik (11...19%), liigesevalu (24...42%) ja oksendamine (8...18%), mida esines väga sageli. HIV-infektsiooniga osalejatel vanuses ≥ 18 aastat on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane tabelis 1 esitatuga, v.a palavik (5...18%) ja oksendamine (8...12%), mis esinesid väga sageli, ja iiveldus (< 1...3%), mis esines sageli.

HTT-ga osalejatel vanuses 2...< 18 aastat on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane tabelis 1 esitatuga, v.a valu vaktsineerimiskohal, mis piirab jäseme liikuvust (5...15%), oksendamine (6...21%), diarröa (15...32%) ja liigesevalu (25...32%), mida esines väga sageli. HTT läbi teinud osalejatel vanuses ≥ 18 aastat on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane tabelis 1 esitatuga, v.a palavik (4...15%), oksendamine (6...21%) ja diarröa (25...36%), mis esinesid väga sageli.

Sirprakulise aneemiaga osalejatel vanuses 6...< 18 aastat on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane tabelis 1 esitatuga, v.a valu vaktsineerimiskohal, mis piirab jäseme liikuvust (11...16%), palavik (21...22%), oksendamine (13...15%), diarröa (13...25%) ja liigesevalu (40...45%), mida esines väga sageli.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kuna Prevenar 20 turustatakse süstlis, on üleannustamine ebatõenäoline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, pneumokokkvaktsiinid; ATC-kood: J07AL02

#### Toimemehhanism

Prevenar 20 sisaldab 20 pneumokoki kapsli polüsahhariidi, mis on kõik konjugeeritud CRM<sub>197</sub> kandjavalguga, mis muudab T-rakkudest sõltumatu polüsahhariidide vastase immuunvastuse T-rakkudest sõltuvaks vastuseks. T-rakkudest sõltuv immuunvastus toob kaasa parema antikeha vastuse ja indutseerib funktsionaalseid antikehi (mida seostatakse opsonisatsiooni, fagotsütoosi ja pneumokokkide tapmisega), mis kaitsevad pneumokokkhaiguse vastu, samuti B-mälurakkude tekke, mis võimaldab uue kokkupuute korral bakteriga anamnestic (võimendunud) reaktsiooni.

Pärast kokkupuudet *Streptococcus pneumoniae*'ga või pärast pneumokokkvaktsiiniga vaktsineerimist tekkinud immuunvastuseid saab lastel ja täiskasvanutel määrata IgG või opsonofagotsütoosi aktiivsuse (*opsonophagocytic activity*, OPA) mõõtmisega. OPA näitab funktsionaalsete antikehade aktiivsust ja seda peetakse täiskasvanutel pneumokokkhaiguse vastase kaitse hindamisel oluliseks immunoloogiliseks asendusparameetrik. Lastel kasutatakse pneumokoki konjugaatvaktsiinide kliiniliseks hindamiseks mitut immunogeensuse kriteeriumit, sh nende vaktsineeritud laste osakaalu, kes on saavutanud serotüübispetsiifiliste IgG antikehade sisalduse 0,35 µg/ml, mõõdetuna WHO ensüüm-immuunsorbtsiooni analüüsiga (*enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA), või mõnda võrdväärset analüüsipõhist väärtust.

Serotüübispetsiifilise immuunvastuse ja pneumokokkhaiguse vastase individuaalse kaitse korrelatsioon ei ole selgelt defineeritud.

## Kliiniline efektiivsus

Prevenar 20-ga ei ole efektiivsusuuringuid tehtud.

## Immunogeensused

*Prevenar 20-ga tehtud kliinilised uuringud imikutel, lastel ja noorukitel*

Immunogeensust hinnati serotüübispetsiifilise IgG vastuse protsentuaalse osakaaluga (nende osalejate osakaal, kellel mõõdeti serotüübispetsiifiline IgG sisaldus  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  või võrdväärne analüüsipõhine väärtus) ja IgG kontsentratsioonide geomeetriliste keskmistega, mõõdetuna üks kuu pärast esmast vaktsineerimisseeriat ja üks kuu pärast väikelapse annust. Samuti mõõdeti OPA tiitrite geomeetrilist keskmist üks kuu pärast esmast vaktsineerimisseeriat ja pärast väikelapse annust. Eel määratletud kontsentratsioon, mis vastab WHO ELISA meetodiga määratud kontsentratsioonile  $0,35$   $\mu\text{g/ml}$  (või võrdväärsele analüüsipõhisele läviväärtusele), saab hindamiseks kasutada ainult populatsiooni tasemel ja see ei sobi invasiivse pneumokokkhaiguse vastu tekkiva individuaalse või serotüübispetsiifilise kaitse ennustamiseks. Sellel väärtusel puudub korrelatsioon kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastase kaitsega.

Prevenar 20 kolmeannuselise ja neljaannuselise seeria immunogeensust imikutel hinnati kahes III faasi kliinilises uuringus (uuring 1011, uuring 1012) ja ühes II faasi uuringus (uuring 1003). Ühes III faasi uuringus (uuring 1014) lastel vanuses 15 kuud kuni  $< 18$  aastat hinnati Prevenar 20 üksikannust.

*Immuunvastused pärast kolmanda ja neljanda annuse manustamist neljaannuselises imikute vaktsineerimisseerias*

Ameerika Ühendriikides ja Puerto Ricos tehtud uuringus 1011 randomiseeriti (1 : 1) 1991 tervet imikut, kes olid nõusoleku andmise ajal 2 kuu vanused ( $\geq 42 \dots \leq 98$ -päevased) ja sündinud  $> 36$ . rasedusnädalal, ja neid vaktsineeriti ligikaudu 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanusena kas Prevenar 20 või Prevenar 13-ga. Osalejad said ka teisi lastele mõeldud vaktsiine, sh difteeria, teetanuse, (atsellulaarse) läkakõha, B-hepatiidi (rDNA), poliomüeliidi (inaktiveeritud) ja *Haemophilus influenzae* tüübi b konjugaatvaktsiini (adsorbeeritud) sisaldavat kombineeritud vaktsiini (koos kõigi 3 annusega) ning leetrite, mumpsu ja punetiste vastast kombineeritud vaktsiini ning väikelaste annuses tuulerõugete vastast vaktsiini. Uuringus lubati uuritavate vaktsiinidega samaaegselt manustada rotaviiruse ja gripiviiruse vastaseid vaktsiine.

Üks kuu pärast kolmanda imikuannuse manustamist saavutati 13 ühtivast serotüübist 9 puhul mittehalvemus nende osalejate osakaalu osas, kellel mõõdeti määratletud serotüübispetsiifilised IgG kontsentratsioonid (10% mittehalvemuse kriteerium) ja mittehalvemust ei saavutatud 4 serotüübi puhul (serotüübid 3, 4, 9V ja 23F) (tabel 3). Kuue puhul 7 täiendavast serotüübist täideti samuti mittehalvemuse kriteerium võrreldes Prevenar 13 rühma kõige väiksema väärtusega vaktsiini serotüübiga (v.a serotüüp 3); serotüübi 12F puhul statistilist mittehalvemuse kriteeriumi ei täidetud. Üks kuu pärast Prevenar 20 kolmandat annust saavutati Prevenar 13-s oleva kõigi 13 ühtiva serotüübi osas mittehalvemus (IgG geomeetriliste keskmiste suhte (*geometric mean ratio*, GMR) mittehalvemuse kriteerium 0,5). Mittehalvemuse kriteerium oli täidetud ka kõigi 7 täiendava serotüübi puhul (v.a serotüüp 3) võrreldes Prevenar 13 rühmas saavutatud vaktsiinis olevate serotüüpide väikseimate IgG kontsentratsioonide geomeetriliste keskmiste väärtustega (tabel 3).

Antikehade sisaldus oli kõigi 7 täiendava serotüübi puhul oluliselt suurem kui vastava serotüübi puhul Prevenar 13 rühmas (tabelid 3 ja 4).

Üks kuu pärast väikelapse annuse manustamist olid kõigi 13 ühtiva serotüübi puhul täidetud IgG kontsentratsioonide geomeetrilise keskmise mittehalvemuse kriteerium (IgG geomeetriliste keskmiste suhte mittehalvemuse kriteerium 0,5). Ka 7 täiendava serotüübi puhul (v.a serotüüp 3) täideti mittehalvemuse kriteerium võrreldes Prevenar 13 rühmas saavutatud vaktsiinis olevate serotüüpide väikseimate IgG kontsentratsioonide geomeetriliste keskmiste väärtustega (tabel 4). Kuigi selle tulemusnäitaja osas ametlikult mittehalvemust ei analüüsitud, olid täheldatud erinevused

(Prevenar 20–Prevenar 13) nende osalejate osakaalus, kellel määratletud serotüübispetsiifilised IgG kontsentratsioonid olid üks kuu pärast neljandat annust kõigi 13 ühtiva serotüübi (v.a serotüüp 3) osas suuremad kui –10% (–16,4%, usaldusvahemik –21,0%; –11,8%). 7 täiendava serotüübi puhul varieerusid täheldatud erinevused nende osalejate osakaalus, kellel määratletud serotüübispetsiifilised IgG kontsentratsioonid olid üks kuu pärast neljandat annust vahemikus –11,5% (serotüübi 12F puhul) kuni 1,8% (serotüüpide 15B, 22F ja 33F puhul) (tabel 4).

**Tabel 3. Nende osalejate osakaal, kellel üks kuu pärast neljaannuselise seeria kolmandat annust esinesid pneumokokivastase IgG määratletud kontsentratsioonid ja pneumokokivastase IgG kontsentratsioonide geomeetrised keskmised ( $\mu\text{g/ml}$ ), uuring 1011<sup>a</sup>**

	IgG määratletud kontsentratsioonidega osalejate osakaal <sup>b</sup>			IgG kontsentratsioonide geomeetrised keskmised		
	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 831...833	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 801...802	Erinevus (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 831...833	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 801...802	Prevenar 20 / Prevenar 13
	%	%	% (95% CI <sup>d</sup> )	Kontsen- tratsiooni geomeetiline keskmine <sup>e</sup>	Kontsen- tratsiooni geomeetiline keskmine <sup>e</sup>	Geomeetrisete keskmiste suhe (95% CI <sup>e</sup> )
<b>Serotüübid</b>						
1	84,9	91,1	–6,3 (–9,4; –3,1)	0,74	1,14	0,65 (0,59; 0,72)
3	40,5	55,2	–14,8 (–19,5; –10,0)	0,36	0,51	0,70 (0,64; 0,76)
4	78,2	87,5	–9,4 (–13,0; –5,8)	0,75	1,08	0,70 (0,63; 0,78)
5	86,2	90,5	–4,3 (–7,5; –1,2)	0,66	0,96	0,69 (0,61; 0,77)
6A	94,2	96,1	–1,9 (–4,0; 0,2)	1,95	2,69	0,72 (0,65; 0,81)
6B	88,3	92,4	–4,1 (–7,0; –1,2)	0,61	1,02	0,60 (0,51; 0,70)
7F	96,4	97,3	–0,9 (–2,6; 0,9)	1,71	2,29	0,75 (0,69; 0,81)
9V	80,3	88,8	–8,5 (–12,0; –5,0)	0,87	1,21	0,72 (0,65; 0,80)
14	94,2	95,4	–1,2 (–3,4; 1,0)	2,16	2,72	0,79 (0,71; 0,89)
18C	87,3	89,4	–2,1 (–5,3; 1,0)	1,31	1,71	0,77 (0,70; 0,84)
19A	96,3	98,0	–1,7 (–3,4; –0,1)	0,72	0,91	0,79 (0,72; 0,86)
19F	96,0	95,9	0,2 (–1,8; 2,1)	1,59	2,00	0,79 (0,73; 0,86)
23F	74,3	83,2	–8,9 (–12,8; –4,9)	0,82	1,25	0,66 (0,58; 0,75)
<b>Täiendavad serotüübid<sup>f</sup></b>						
8	95,8	83,2 <sup>f</sup>	12,6 (9,8; 15,6)	1,80	0,91 <sup>g</sup>	1,98 (1,81; 2,16)
10A	88,0	83,2 <sup>f</sup>	4,8 (1,4; 8,3)	1,21	0,91 <sup>g</sup>	1,32 (1,18; 1,49)
11A	90,0	83,2 <sup>f</sup>	6,9	1,39	0,91 <sup>g</sup>	1,52

**Tabel 3. Nende osalejate osakaal, kellel üks kuu pärast neljaannuselise seeria kolmandat annust esinesid pneumokokivastase IgG määratletud kontsentratsioonid ja pneumokokivastase IgG kontsentratsioonide geomeetrilised keskmised ( $\mu\text{g/ml}$ ), uuring 1011<sup>a</sup>**

	IgG määratletud kontsentratsioonidega osalejate osakaal <sup>b</sup>			IgG kontsentratsioonide geomeetrilised keskmised		
	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 831...833	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 801...802	Erinevus (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 831...833	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 801...802	Prevenar 20 / Prevenar 13
	%	%	% (95% CI <sup>d</sup> )	Kontsen- tratsiooni geomeetiline keskmine <sup>e</sup>	Kontsen- tratsiooni geomeetiline keskmine <sup>e</sup>	Geomeetriliste keskmiste suhe (95% CI <sup>e</sup> )
<b>Serotüübid</b>						
			(3,6; 10,2)			(1,39; 1,67)
12F	48,0	83,2 <sup>f</sup>	–35,1 (–39,4; –30,8)	0,55	0,91 <sup>g</sup>	0,60 (0,54; 0,67)
15B	97,0	83,2 <sup>f</sup>	13,8 (11,1; 16,8)	4,40	0,91 <sup>g</sup>	4,82 (4,39; 5,30)
22F	98,7	83,2 <sup>f</sup>	15,5 (12,9; 18,3)	3,71	0,91 <sup>g</sup>	4,06 (3,68; 4,48)
33F	89,3	83,2 <sup>f</sup>	6,1 (2,8; 9,5)	1,49	0,91 <sup>g</sup>	1,64 (1,46; 1,83)

Lühendid: CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; dLIA (*Luminex-based direct immunoassay*) = Luminexi põhine otsene immuunanalüüs; ELISA = ensüüm-immuunsorbtsiooni analüüs; IgG = immunoglobuliin G; LLOQ (*lower limit of quantification*) = kvantifitseerimise alampiir.

Märkus. Serotüübi mittehalmus kinnitati siis, kui protsentuaalse erinevuse (Prevenar 20–Prevenar 13) kahepoolse 95% CI alumine piir oli vastava serotüübi puhul  $> -10\%$  või geomeetriliste keskmiste suhte (Prevenar 20 / Prevenar 13) kahepoolse 95% CI alumine piir oli vastava serotüübi puhul  $> 0,5$ .

Märkus. Alla LLOQ taset jäävad analüüsitulemused korrigeeriti andmeanalüüsis valemiga  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .

- Uuring 1011 tehti Ameerika Ühendriikides ja Puerto Rico territooriumil (NCT04382326).
- Prevenar 13 serotüüpide määratletud kontsentratsioonid on võetud publitseeritud sildamisuuringu (Tan, CY *et al.* 2018), kasutades tulemusi pärast imiku esmaste annuste, enne väikelapse annuse ja pärast väikelapse annuse manustamist (kolmest imikuannusest koosnev skeem, millele järgnes väikelapse annuse manustamine), v.a serotüüp 19A, mille puhul kasutati ainult pärast imiku esmaste annuste manustamist saadud tulemusi. 7 täiendava serotüübi puhul on määratletud kontsentratsioonid saadud II faasi uuringu B7471003, milles samuti kasutati kolmest imikuannusest koosnevat skeemi ja väikelapse annuse manustamist, vastavushindamisest (kliiniline dLIA ELISA ülekontrollimiseks).
- N = nende osalejate arv, kellel mõõdeti IgG kehtiv kontsentratsioon.
- Kahepoolne CI, mis põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil.
- Kontsentratsioonide geomeetriliste keskmiste, geomeetriliste keskmiste suhte ja nendega seotud kahepoolsete CI-de arvutamiseks astendati kontsentratsioonide ja vastavate CI-de (põhinevad Studenti t-jaotusel) logaritmi keskmised ja keskmised erinevused (Prevenar 20–Prevenar 13).
- Mittehalmuse võrdluses kasutati 7 täiendava serotüübi protsentuaalse erinevuse määramiseks Prevenar 13 rühma serotüübi 23F IgG tulemusi (kõige väiksema protsentuaalse väärtusega Prevenar 13 serotüüp, v.a serotüüp 3). Nende osalejate osakaal Prevenar 13 rühmas, kellel määrati serotüüpide 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ja 33F IgG määratletud kontsentratsioonid, oli vastavalt 1,4%, 1,9%, 1,4%, 0,1%, 1,2%, 1,4% ja 1,5%.
- Mittehalmuse võrdluses kasutati 7 täiendava serotüübi puhul geomeetriliste keskmiste suhte arvutamiseks Prevenar 13 rühma serotüübi 19A IgG tulemusi (kontsentratsioonide kõige väiksema geomeetrilise keskmisega Prevenar 13 serotüüp, v.a serotüüp 3). Prevenar 13 rühma serotüüpide 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ja 33F kontsentratsioonide geomeetrilised keskmised olid vastavalt 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  $\mu\text{g/ml}$  ja 0,02  $\mu\text{g/ml}$ .

**Tabel 4. Nende osalejate osakaal, kellel esinesid üks kuu pärast neljaannuselise seeria neljandat annust pneumokokivastase IgG määratletud kontsentratsioonid ja pneumokokivastase IgG kontsentratsioonide geomeetrised keskmised ( $\mu\text{g/ml}$ ), uuring 1011<sup>a</sup>**

	IgG määratletud kontsentratsioonidega osalejate osakaal <sup>b</sup>			IgG kontsentratsioonide geomeetrised keskmised		
	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 753...755	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 744...745	Erinevus (Prevenar 20– Prevenar 13)	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 753...755	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 744...745	Prevenar 20 / Prevenar 13
	%	%	% (95% CI <sup>d</sup> )	Kontsen- tratsiooni geomeetiline keskmine <sup>e</sup>	Kontsen- tratsiooni geomeetiline keskmine <sup>e</sup>	Geometri- liste keskmiste suhe (95% CI <sup>e</sup> )
<b>Serotüübid</b>						
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)
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)
<b>Täiendavad serotüübid</b>						
8	99,2	97,9 <sup>f</sup>	1,4 (0,1; 2,8)	3,97	2,12 <sup>g</sup>	1,87 (1,71; 2,06)
10A	98,7	97,9 <sup>f</sup>	0,8 (-0,5; 2,3)	6,22	2,12 <sup>g</sup>	2,94 (2,64; 3,26)
11A	98,7	97,9 <sup>f</sup>	0,8 (-0,5; 2,3)	3,53	2,12 <sup>g</sup>	1,67 (1,51; 1,84)
12F	86,4	97,9 <sup>f</sup>	-11,5 (-14,3; -8,9)	1,85	2,12 <sup>g</sup>	0,88 (0,79; 0,97)
15B	99,6	97,9 <sup>f</sup>	1,8 (0,7; 3,1)	12,59	2,12 <sup>g</sup>	5,95 (5,39; 6,55)
22F	99,6	97,9 <sup>f</sup>	1,8 (0,7; 3,1)	10,60	2,12 <sup>g</sup>	5,01 (4,54; 5,52)
33F	99,6	97,9 <sup>f</sup>	1,8 (0,7; 3,1)	9,31	2,12 <sup>g</sup>	4,40 (3,99; 4,85)

Lühendid: CI = usaldusvahemik; dLIA = Luminexi põhine otsene immuunanalüüs; ELISA = ensüüm-immuunsorbtsiooni analüüs; IgG = immunoglobuliin G; LLOQ = kvantifitseerimise alampiir.



**Tabel 4. Nende osalejate osakaal, kellel esinesid üks kuu pärast neljaannuselise seeria neljandat annust pneumokokivastase IgG määratletud kontsentratsioonid ja pneumokokivastase IgG kontsentratsioonide geomeetrised keskmised ( $\mu\text{g/ml}$ ), uuring 1011<sup>a</sup>**

	IgG määratletud kontsentratsioonidega osalejate osakaal <sup>b</sup>			IgG kontsentratsioonide geomeetrised keskmised		
	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 753...755	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 744...745	Erinevus (Prevenar 20– Prevenar 13)	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 753...755	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 744...745	Prevenar 20 / Prevenar 13
	%	%	% (95% CI <sup>d</sup> )	Kontsentratsiooni geomeetriline keskmise <sup>e</sup>	Kontsentratsiooni geomeetriline keskmise <sup>e</sup>	Geomeetriseliste keskmiste suhe (95% CI <sup>e</sup> )

Märkus. Serotüübi mittehalvumus kinnitati siis, kui geomeetriseliste keskmiste suhte (Prevenar 20 / Prevenar 13) kahepoolse 95% CI alumine piir oli vastava serotüübi puhul  $> 0,5$ .

Märkus. Alla LLOQ taset jäävad analüüsitulemused korrigeeriti andmeanalüüsis valemiga  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .

- Uuring 1011 tehti Ameerika Ühendriikides ja Puerto Rico territooriumil (NCT04382326).
- Prevenar 13 serotüüpide määratletud kontsentratsioonid on võetud publitseeritud sildamisuuringu (Tan, CY *et al.* 2018), kasutades tulemusi pärast imiku esmaste annuste, enne väikelapse annuse ja pärast väikelapse annuse manustamist (kolmest imikuannusest koosnev skeem, millele järgnes väikelapse annuse manustamine), v.a serotüüp 19A, mille puhul kasutati ainult pärast imiku esmaste annuste manustamist saadud tulemusi. 7 täiendava serotüübi puhul on määratletud kontsentratsioonid saadud II faasi uuringu B7471003, milles samuti kasutati kolmest imikuannusest koosnevat skeemi ja sellele järgnevat väikelapse annuse manustamist, vastavushindamisest (kliiniline dLIA ELISA ülekontrollimiseks).
- N = nende osalejate arv, kellel mõõdeti IgG kehtiv kontsentratsioon.
- Kahepoolne CI, mis põhineb Miettineni ja Nurminenini meetodil.
- Kontsentratsioonide geomeetriseliste keskmiste, geomeetriseliste keskmiste suhte ja nendega seotud kahepoolsete CI-de arvutamiseks astendati kontsentratsioonide ja vastavate CI-de (põhinevad Studenti t-jaotusel) logaritmi keskmised ja keskmised erinevused (Prevenar 20–Prevenar 13).
- Mittehalvumuse võrdluses kasutati 7 täiendava serotüübi protsentuaalse erinevuse määramiseks Prevenar 13 rühma serotüübi 18C või 23F IgG tulemusi (kõige väiksema protsentuaalse väärtusega Prevenar 13 serotüüp, v.a serotüüp 3). Nende osalejate osakaal Prevenar 13 rühmas, kellel määrati serotüüpide 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ja 33F IgG määratletud kontsentratsioonid, oli vastavalt 4,2%, 2,2%, 3,8%, 0,1%, 3,1%, 1,7% ja 2,3%.
- Mittehalvumuse võrdluses kasutati 7 täiendava serotüübi puhul geomeetriseliste keskmiste suhte arvutamiseks Prevenar 13 rühma serotüübi 1 IgG tulemusi (kontsentratsioonide kõige väiksema geomeetriselise keskmisega Prevenar 13 serotüüp, v.a serotüüp 3). Prevenar 13 rühma serotüüpide 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ja 33F kontsentratsioonide geomeetriselised keskmised olid vastavalt 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  $\mu\text{g/ml}$  ja 0,01  $\mu\text{g/ml}$ .

13 ühtiva serotüübi OPA tiitrite geomeetriselised keskmised olid Prevenar 20 rühmas üks kuu pärast kolmanda imikuannuse manustamist Prevenar 13 rühmas täheldatud OPA tiitrite geomeetriseliste keskmistega üldiselt võrreldavad ja enamiku serotüüpide puhul olid väärtused pärast väikelapse annuse manustamist veidi väiksemad kui Prevenar 13 rühmas. OPA andmete varieeruvus on tingitud valimite väiksusest, samas kui OPA tiitrite veidi väiksema geomeetriselise keskmise kliiniline tähendus on teadmata. 7 täiendava serotüübi OPA tiitrite täheldatud geomeetriselised keskmised olid Prevenar 20 rühmas oluliselt suuremad kui Prevenar 13 rühmas. Prevenar 20-le tekkinud immuunvastus näitab ka IgG kontsentratsioonide ja OPA tiitrite geomeetriseliste keskmiste tõhustumist pärast väikelapse annuse manustamist, mis näitab, et kolm imikuannust kutsusid esile immuunmälu.

*Pneumokokivastane IgG-tüüpi immuunvastus pärast kolmeannuselise vaksineerimisreeia teist ja kolmandat annust*

Uuringus 1012 randomiseeriti (1 : 1) 1204 imikut, kes olid nõusoleku andmise ajal 2 kuu vanused ( $\geq 42 \dots \leq 112$ -päevased) ja sündinud  $> 36$ . rasedusnädalal, ja neid vaksineeriti kas Prevenar 20 või Prevenar 13-ga. Esimene annus manustati uuringusse registreerimisel, teine annus ligikaudu 2 kuud hiljem ja kolmas annus ligikaudu 11...12 kuu vanusena.

Üks kuu pärast kahe imikuannuse manustamist olid IgG kontsentratsioonide täheldatud geomeetriselised keskmised 13 ühtivast serotüübist 9 puhul mittehalvemad võrreldes Prevenar 13 rühmas täheldatutega ja 13 ühtivast serotüübist 4 (6A, 6B, 9V ja 23F) puhul ei saavutatud mittehalvumuse statistilise kriteeriumi 2-kordset väärtust. Nende osalejate osakaal, kellel mõõdeti määratletud serotüübispetsiifiline IgG kontsentratsioon üks kuu pärast Prevenar 20 teise annuse manustamist, oli tulemus 13 ühtivast serotüübist 4 puhul mittehalvem (10% mittehalvumuse kriteerium) kui Prevenar 13

rühmas täheldatu ja 13 ühtivast serotüübist 9 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C ja 23F) puhul ei saavutatud mittehalvemust.

Pärast Prevenar 20 manustamist oli immuunvastus 7 täiendavale serotüübile mittehalvem kui 13 serotüübi IgG kontsentratsioonide kõige väiksem geomeetriline keskmine (serotüüp 6B) Prevenar 13 rühmas. Nende osalejate osakaal, kellel mõõdeti üks kuu pärast Prevenar 20 teise annuse manustamist 7 täiendava serotüübi puhul määratletud serotüübispetsiifiline IgG kontsentratsioon, oli 7 täiendavast serotüübist 5 puhul mittehalvem kui Prevenar 13 rühmas 13 serotüübist väikseima protsentuaalse väärtusega serotüübi (serotüüp 6B) puhul täheldatu ja serotüüpide 10A ja 12F puhul, ei täitnud täidetud mittehalvemuse statistilist kriteeriumit. Nende leidude kliiniline olulisus on teadmata. Lisaks täheldati pärast kahe imikuannuse manustamist 7 täiendava serotüübi puhul Prevenar 20 rühmas IgG kontsentratsioonide suuremaid geomeetrilisi keskmisi kui vastavate serotüüpide IgG kontsentratsiooni geomeetrilised keskmised Prevenar 13 rühmas. Üks kuu pärast kolmandat (väikelapse) annust olid Prevenar 20 puhul IgG kontsentratsioonide täheldatud geomeetrilised keskmised 13 ühtivast serotüübist 12 puhul (v.a serotüüp 6B) mittehalvemad Prevenar 13 rühmas täheldatuist ja Prevenar 20 puhul olid 7 täiendava serotüübi IgG kontsentratsioonide geomeetrilised keskmised mittehalvemad võrreldes IgG kontsentratsiooni kõige väiksema geomeetrilise keskmisega Prevenar 13 rühmas. Lisaks täheldati pärast väikelapse annuse manustamist 7 täiendava serotüübi puhul Prevenar 20 rühmas IgG kontsentratsioonide suuremaid geomeetrilisi keskmisi kui vastavate serotüüpide IgG kontsentratsiooni geomeetrilised keskmised Prevenar 13 rühmas.

Enamiku serotüüpide puhul olid funktsionaalsed immuunvastused, mida mõõdeti OPA tiitrite geomeetrilise keskmisega, Prevenar 20 rühmas üks kuu pärast teise imikuannuse ja üks kuu pärast väikelapse annuse manustamist üldiselt sarnased täheldatud 13 ühtiva serotüübi OPA tiitrite geomeetriliste keskmistega Prevenar 13 rühmas ning mõlemas ajapunktis olid täheldatud OPA tiitrite geomeetrilised keskmised 7 täiendava serotüübi puhul Prevenar 20 rühmas oluliselt suuremad kui Prevenar 13 rühmas. Perioodil alates Prevenar 20 teise annuse manustamisest kuni pärast kolmanda annuse manustamist täheldati IgG ja OPA antikehavastuste tugevnemist kõigi 20 serotüübi puhul, sh mittehalvemust mittedaavutanud serotüüpidel, mis viitab immunoloogilise mälu olemasolule.

#### *Lapsed ja noorukid vanuses 15 kuud kuni < 18 aastat (uuring 1014)*

Mitmekeskuselises ühe ravirühmaga uuringus (uuring 1014) registreeriti osalejad vanuserühmade järgi (ligikaudu 200 osalejat rühmas) saama Prevenar 20 üksikannuse, nagu on kirjeldatud allpool.

#### *Varem Prevenar 13-ga vaktsineeritud lapsed vanuses 15...< 24 kuud*

Vanuserühmas 15...< 24 kuud olid osalejad varem vaktsineeritud kolme või nelja Prevenar 13 annusega. Vaktsiini kõigi 20 serotüübi puhul täheldati üks kuu pärast Prevenar 20 manustamist või enne seda IgG kontsentratsioonide suurenemist. 7 täiendava serotüübi puhul suurenesid täheldatud IgG geomeetrilised keskmised 27,9...1847,7 korda.

#### *Varem Prevenar 13-ga vaktsineeritud lapsed vanuses 24 kuud kuni < 5 aastat*

Vanuserühmas 24 kuud kuni < 5 aastat olid osalejad varem vaktsineeritud kolme või nelja Prevenar 13 annusega. Vaktsiini kõigi 20 serotüübi puhul täheldati üks kuu pärast Prevenar 20 manustamist või enne seda IgG kontsentratsioonide suurenemist. 7 täiendava serotüübi puhul suurenesid täheldatud IgG geomeetriline keskmine 36,6...796,2 korda. 7 täiendava serotüübi puhul suurenesid OPA tiitrid 71,2...94,6% juhtudest  $\geq 4$  korda.

#### *Varem vaktsineerimata või Prevenar 13-ga vaktsineeritud lapsed ja noorukid vanuses 5...< 18 aastat*

Vanuserühmades 5...< 10 aastat ja 10...< 18 aastat võisid osalejad olla vaktsineerimata või vaktsineeritud Prevenar 13-ga. Pärast üksikannuse manustamist kutsus Prevenar 20 osalejatel vanuses 5...< 18 aastat esile tugeva IgG and OPA immuunvastuse vaktsiini kõigi 20 serotüübi vastu. 7 täiendava serotüübi puhul suurenesid OPA geomeetrilised keskmised 11,5...499,0 korda ja OPA tiitrite geomeetriliste keskmiste suurenemist täheldati vaktsiini kõigi 20 serotüübi puhul.

## Enneaegsed imikud

Puuduvad andmed Prevenar 20 immunogeensuse kohta enneaegsetel imikutel. Põhinedes kogemusel vaktsiinidega Prevenar ja Prevenar 13, kutsuvad need vaktsiinid enneaegsetel imikutel esile immuunvastuse, kuigi see võib olla väiksem kui ajalistel imikutel. Prevenar 20 ohutust ja taluvust hinnati III faasi uuringus (uuring 1013), millesse kaasati kogu uuringupopulatsioonist 111 raseduse lõpuosas sündinud enneaegset imikut (imikud, kes olid sündinud 34. kuni < 37. rasedusnädalal). Osalejad randomiseeriti saama neljaannuselise seeriana kas Prevenar 20 (N = 77) või Prevenar 13 (N = 34).

## Kliinilised uuringud Prevenar 20-ga täiskasvanutel

Ameerika Ühendriikides ja Rootsis tehti kolm III faasi kliinilist uuringut B7471006, B7471007 ja B7471008 (uuring 1006, uuring 1007 ja uuring 1008), milles hinnati Prevenar 20 immunogeensust täiskasvanute erinevates vanuserühmades ja osalejatel, kes kas ei olnud varem immuniseeritud pneumokokkidevastase vaktsiiniga või kes olid varem vaktsineeritud Prevenar 13, PPSV23 või mõlemaga.

Kõikidesse uuringutesse kaasati terved ja normaalse immuunsüsteemi talitlusega stabiilses seisundis osalejad, kellel oli tegemist kaasuvate haigustega, sh krooniline kardiovaskulaarne haigus, krooniline kopsuhaigus, neeruhaigused, diabeet, krooniline maksahaigus ja meditsiinilised riskiseisundid ja -käitumine (nt suitsetamine), mis teadaolevalt suurendavad pneumokoki põhjustatud tõsise pneumoonia ja invasiivse pneumokokkhaiguse tekkeriski. Kesktes uuringus (uuring 1007) tuvastati need riskitegurid vastavalt 34%, 32% ja 26%-l 60-aastastest ja vanematest, 50...59-aastastest ja 18...49-aastastest uuringus osalejatest. Stabiilsena määratleti meditsiiniline seisund juhul, kui uuritava vaktsiini manustamisele eelneva 6 nädala jooksul ei olnud vaja ravi oluliselt muuta (st võtta kasutusele uut ravi haiguse ägenemise tõttu) ega eelneva 12 nädala jooksul ei olnud vaja uuritavat haiguse ägenemise tõttu hospitaliseerida.

Kõigis uuringutes mõõdeti Prevenar 20 ja võrreldavate pneumokokkvaktsiinide esile kutsutud immuunvastuseid opsonofagotsütoosi aktiivsuse (*opsonophagocytic activity*, OPA) analüüsi abil. OPA analüüsid mõõdavad *S. pneumoniae* vastaseid funktsionaalseid antikehi.

## Immuunvastuste võrdlus – Prevenar 20 vs. Prevenar 13 ja PPSV23

Ameerika Ühendriikides ja Rootsis Prevenar 20-ga tehtud randomiseeritud, võrdlusvaktsiinidega, topeltpimedas mittehalvemuse kliinilises uuringus (keskne uuring 1007) registreeriti varem pneumokokkvaktsiiniga mittevaktsineeritud 18-aastased ja vanemad osalejad ühte kolmest kohordist lähtuvalt nende vanusest uuringusse registreerumise ajal (18...49-, 50...59- ja  $\geq 60$ -aastased) ja nad randomiseeriti saama Prevenar 20 või võrdlusvaktsiini. Uuringus osalejad vanuses 60 aastat ja vanemad randomiseeriti (suhtes 1 : 1) saama kas Prevenar 20 (n = 1507) ja seejärel üks kuu hiljem füsioloogilisel lahusel põhinevat platseebot või Prevenar 13 (n = 1490) ja üks kuu hiljem PPSV23. Uuringus osalejad vanuses 18...49 aastat ja 50...59 aastat määrati juhuslikkuse alusel (suhtes 3 : 1) saama ühe annuse Prevenar 20 (18...49-aastased: n = 335; 50...59-aastased: n = 334) või Prevenar 13 (18...49-aastased: n = 112; 50...59-aastased: n = 111).

Serotüübispetsiifiliste OPA tiitrite geomeetrilisi keskmisi mõõdeti enne esimest vaktsineerimist ja üks kuu pärast iga vaktsineerimist. Prevenar 20 ja võrdlusvaktsiinide võrdlemisel kinnitati immuunvastuse mittehalvemus (OPA tiitrite geomeetrilised keskmised üks kuu pärast vaktsineerimist) konkreetse serotüübi puhul juhul, kui tiitrite geomeetrilise keskmise suhte (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir oli konkreetse serotüübi puhul suurem kui 0,5.

Üks kuu pärast vaktsineerimist olid 60-aastastel ja vanematel osalejatel Prevenar 20 esilekutsutud immuunvastused kõigile 13 kontrollitud serotüübile mittehalvemad kui Prevenar 13 esile kutsutud immuunvastused samadele serotüüpidele. Üldiselt täheldati Prevenar 13-ga võrreldes Prevenar 20

puhul ühtivate serotüüpide osas arvuliselt väiksemaid tiitrite geomeetrisi keskmiseid (tabel 5), kuid nende leidude kliiniline olulisus on teadmata.

Üks kuu pärast vaksineerimist olid Prevenar 20 indutseeritud immuunvastused 6 täiendavale serotüübile 7-st mittehalvemad kui PPSV23 indutseeritud immuunvastused samadele serotüüpidele. Immuunvastus serotüübile 8 ei vastanud eelnevalt määratletud statistilistele mittehalvemuse kriteeriumitele (tiitrite geomeetrisest keskmise suhte kahepoolse 95% CI alumine piir on 0,49, mitte > 0,50) (tabel 5). Selle tähelepaneku kliiniline olulisus on teadmata. Toetavad analüüsid serotüübi 8 teiste tulemusnäitajate kohta Prevenar 20 rühmas näitasid positiivseid tulemusi. Need on muu hulgas tiitri 22,1-kordne geomeetrisest keskmise suurenemine, võrreldes väärtustega enne ja üks kuu pärast vaksineerimist; 77,8%-l uuringus osalejatest OPA tiitri  $\geq$  4-kordne suurenemine, võrreldes väärtusi enne vaksineerimist ja üks kuu pärast vaksineerimist, ja 92,9%-l uuringus osalejatest OPA tiitri suurenemine  $\geq$  LLOQ (kvantifitseerimise alampiir, *lower limit of quantification*) üks kuu pärast vaksineerimist.

**Tabel 5. OPA tiitrite geomeetrised keskmised 60-aastastel ja vanematel osalejatel üks kuu pärast Prevenar 20-ga vaksineerimist 13 ühtiva serotüübi puhul võrreldes Prevenar 13 ja 7 täiendava serotüübi puhul võrreldes PPSV23-ga (uuring 1007)<sup>a, b, c, d</sup>**

	Prevenar 20 (N = 1157...1430)	Prevenar 13 (N = 1390...1419)	PPSV23 (N = 1201...1319)	Vaktsiinide võrdlus	
	Tiitri geomeetrisine keskmise <sup>e</sup>	Tiitri geomeetrisine keskmise <sup>e</sup>	Tiitri geomeetrisine keskmise <sup>e</sup>	Tiitrite geomeetrisest keskmiste suhe <sup>e</sup>	95% CI <sup>e</sup>
<b>Serotüüp</b>					
1	123	154		0,80	0,71; 0,90
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6A	889	1165		0,76	0,66; 0,88
6B	1115	1341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1129		0,86	0,77; 0,96
9V	1456	1568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1253	1482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
<b>Täiendavad serotüübid</b>					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2008		1080	1,86	1,63; 2,12
11A	4427		2535	1,75	1,52; 2,01
12F	2539		1717	1,48	1,27; 1,72
15B	2398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3666		1846	1,99	1,70; 2,32
33F	5126		3721	1,38	1,21; 1,57

Lühendid: CI = usaldusvahemik; LLOQ = kvantifitseerimise alampiir; N = osalejate arv;

OPA = opsonofagotsütoosi aktiivsus; PPSV23 = pneumokoki polüsahhariidvaktsiin (23-valentne).

a. Uuring 1007 tehti Ameerika Ühendriikides ja Rootsis.

b. Mittehalvemus mingi serotüübi puhul saavutati, kui tiitrite geomeetrisest keskmiste suhte (Prevenar 20 ja võrdluskvaktsiini tulemuste suhe) kahepoolne 95% CI oli suurem kui 0,5 (mittehalvemuse 2-kordne kriteerium).

c. Alla LLOQ taset jäävad analüüsitulemused korrigeeriti andmeanalüüsis valemiga  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .

d. Hinnatav immunogeensuspopulatsioon.

e. Tiitrite geomeetrised keskmised ja tiitrite geomeetrisest keskmiste suhted, samuti nendega seotud kahepoolsed CI-d põhinesid OPA tiitrite logaritmitud väärtuste analüüsil, kasutades regressioonimudelit, mille uuritavad tunnused oli vaktsiinirühm, sugu, suitsetamine, vanus vaksineerimise ajal (aastates) ja uuringueelsed OPA tiitrite logaritmitud väärtused.

*Immunogeensus osalejatel vanuses 18...59 aastat*

Uuringus 1007 määrati 50...59- ja 18...49-aastased osalejad juhuslikkuse alusel (suhtes 3 : 1) saama ühe vaksineerimise Prevenar 20 või Prevenar 13-ga. Serotüübispetsiifiliste OPA tiitrite geomeetrilisi keskmisi mõõdeti enne ja üks kuu pärast iga vaksineerimist. Mõlema vaktsiiniga täheldati noorematel osalejatel tugevamat immuunvastust kui vanematel osalejatel. Prevenar 20 andmetega tehti erinevate serotüüpide puhul mittehalvemuse analüüs, milles võrreldi osalejaid vanuses 60...64 aastat ja nooremaid vanuserühmi, et toetada näidustatust täiskasvanutele vanuses 18...49 aastat ja 50...59 aastat. Mittehalvemus kinnitati juhul, kui tiitrite geomeetriliste keskmiste suhte kahepoolse 95% CI alumine piir (Prevenar 20 puhul kasutati järgmisi suhteid: uuringus osalejad vanuses 18...49 aastat / 60...64 aastat ning 50...59 aastat / 60...64 aastat) oli iga serotüübi puhul 20-st > 0,5. Üks kuu pärast vaksineerimist oli Prevenar 20 esile kutsunud immuunvastuse vaktsiini kõigile 20 serotüübile kahes nooremas vanuserühmas ja need olid mittehalvemad immuunvastustest osalejatel vanuses 60...64 aastat (tabel 6).

Kuigi uuringuplaanis ei olnud kavandatud võrdlusvaktsiini kasutamist immunogeensus hindamiseks, näitas *post hoc* kirjeldav analüüs, et üks kuu pärast vaksineerimist Prevenar 20-ga olid ühtivate serotüüpide OPA tiitrite geomeetrilised keskmised osalejatel vanuses 18...59 aastat üldiselt arvuliselt väiksemad kui Prevenar 13 korral, kuid nende leidude kliiniline olulisus on teadmata.

Nagu ülal märgitud, kaasati uuringusse riskiteguritega isikud. Kõigisse uuritud vanuserühmadesse kuuluvatel riskiteguritega osalejatel täheldati üldiselt arvuliselt nõrgemaid immuunvastuseid kui riskiteguriteta osalejatel. Selle tähelepaneku kliiniline olulisus on teadmata.

**Tabel 6. OPA tiitrite geomeetriliste keskmiste võrdlus 18...49- või 50...59-aastastel osalejatel ja 60...64-aastastel osalejatel üks kuu pärast Prevenar 20-ga vaksineerimist (uuring 1007)<sup>a, b, c, d</sup>**

	18...49-aastased (N = 251...317)	60...64-aastased (N = 765...941)	18...49-aastased võrreldes 60...64-aastastega	50...59-aastased (N = 266...320)	60...64-aastased (N = 765...941)	50...59-aastased võrreldes 60...64-aastastega
	Tiitri geomeetriline keskmine <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriline keskmine <sup>e</sup>	Tiitrite geomeetriliste keskmiste suhe <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriline keskmine <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriline keskmine <sup>e</sup>	Tiitrite geomeetriliste keskmiste suhe <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>
<b>Serotüüp</b>						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	1967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3931	1023	3,84 (3,06; 4,83)	1204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4260	1250	3,41 (2,73; 4,26)	1503	1199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1873	1187	1,58 (1,30; 1,91)	1047	1173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6041	1727	3,50 (2,83; 4,33)	1726	1688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)

**Tabel 6. OPA tiitrite geomeetriliste keskmiste võrdlus 18...49- või 50...59-aastastel osalejatel ja 60...64-aastastel osalejatel üks kuu pärast Prevenar 20-ga vaksineerimist (uuring 1007)<sup>a, b, c, d</sup>**

	18...49-aastased (N = 251...317)	60...64-aastased (N = 765...941)	18...49-aastased võrreldes 60...64-aastastega	50...59-aastased (N = 266...320)	60...64-aastased (N = 765...941)	50...59-aastased võrreldes 60...64-aastastega
	Tiitri geomeetriline keskmine <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriline keskmine <sup>e</sup>	Tiitrite geomeetriliste keskmiste suhe <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriline keskmine <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriline keskmine <sup>e</sup>	Tiitrite geomeetriliste keskmiste suhe <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>
18C	4460	1395	3,20 (2,53; 4,04)	1805	1355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
<b>Täiendavad serotüübid</b>						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4157	2570	1,62 (1,31; 2,00)	2520	2437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7169	5420	1,32 (1,04; 1,68)	6417	5249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5875	3075	1,91 (1,51; 2,41)	3445	3105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4601	3019	1,52 (1,13; 2,05)	3356	2874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7568	4482	1,69 (1,30; 2,20)	3808	4228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7977	5693	1,40 (1,10; 1,79)	5571	5445	1,02 (0,81; 1,30)

Lühendid: CI = usaldusvahemik; LLOQ = kvantifitseerimise alampiir; N = osalejate arv; OPA = opsonofagotsütoosi aktiivsus; PPSV23 = pneumokoki polüsahhariidvaktsiin (23-valentne).

- Uuring 1007 tehti Ameerika Ühendriikides ja Rootsis.
- Mittehalvemus mingi serotüübi puhul saavutati, kui tiitrite geomeetriliste keskmiste suhte (noorema vanuserühma ja 60...64-aastaste vanuserühma tulemuste suhe) kahepoolne 95% CI oli suurem kui 0,5 (mittehalvemuse kriteeriumi 2-kordne väärtus).
- Alla LLOQ taset jäävad analüüsitulemused korrigeeriti andmeanalüüsis valemiga  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Hinnatav immunogeensuspopulatsioon.
- Tiitrite geomeetrilised keskmised, tiitrite geomeetriliste keskmiste suhted ja nendega seotud kahepoolsed CI-d põhinesid OPA tiitrite logaritmitud väärtuste analüüsil, kasutades regressioonimudelit, mille uuritavad tunnused oli vanuserühm, sugu, suitsetamine ja uuringueelsed OPA tiitrite logaritmitud väärtused. 18...49-aastaste osalejate võrdlemisel 60...64-aastastega ning 50...59-aastaste osalejate võrdlemisel 60...64-aastastega kasutati erinevaid regressioonimudeleid.

*Prevenar 20 immunogeensus varem pneumokokkidevastase vaktsiiniga vaksineeritud täiskasvanutel*

Randomiseeritud avatud III faasi kliinilises uuringus (uuring 1006) kirjeldati nende 65-aastaste ja vanemate osalejate immuunreaktsiooni Prevenar 20-le, keda oli varem vaksineeritud PPSV23, Prevenar 13 või Prevenar 13-ga, millele järgnes vaksineerimine PPSV23-ga. Osalejad, kes olid varem vaksineeritud Prevenar 13-ga (kas ainult Prevenar 13 või seejärel ka PPSV23-ga), kaasati uuringukeskustesse Ameerika Ühendriikides samas, kui osalejad, kes olid varem vaksineeritud ainult PPSV23-ga, kaasati ka Rootsi uuringukeskustesse (nende osakaal oli 35,5%).

Prevenar 20 kutsus varem pneumokokkvaktsiiniga immuniseeritud 65-aastastel ja vanematel osalejatel esile immuunreaktsiooni vaktsiinis sisalduva kõigi 20 serotüübi vastu (tabel 7). Mõlemas rühmas oli immuunvastus nõrgem neil osalejatel, kes olid varem immuniseeritud PPSV23-ga.

**Tabel 7. Pneumokoki OPA tiitrite geomeetrised keskmised 65-aastastel ja vanematel, varem pneumokokkvaktsiiniga immuniseeritud osalejatel enne ja üks kuu pärast Prevenar 20-ga vaktsineerimist (uuring 1006)<sup>a, b, c, d</sup>**

	Varasem vaktsineerimine ainult PPSV23-ga		Varasem vaktsineerimine ainult Prevenar 13-ga		Varasem vaktsineerimine Prevenar 13 ja PPSV23-ga	
	Enne vaktsineerimist (N = 208...247)	Pärast vaktsineerimist (N = 216...246)	Enne vaktsineerimist (N = 210...243)	Pärast vaktsineerimist (N = 201...243)	Enne vaktsineerimist (N = 106...121)	Pärast vaktsineerimist (N = 102...121)
	Tiitri geomeetriseline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriseline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriseline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriseline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriseline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetriseline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>
<b>Serotüüp</b>						
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)	1081 (880; 1327)	161 (116; 224)	1085 (797; 1478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1159 (951; 1414)	259 (191; 352)	1033 (755; 1415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1085 (893; 1318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1033)	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)
<b>Täiendavad serotüübid</b>						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1012 (807; 1270)	141 (113; 177)	2005 (1586; 2536)	400 (281; 568)	1580 (1176; 2124)
11A	510 (396; 656)	1473 (1192; 1820)	269 (211; 343)	1908 (1541; 2362)	550 (386; 785)	1567 (1141; 2151)
12F	147 (112; 193)	1054 (822; 1353)	53 (43; 65)	1763 (1372; 2267)	368 (236; 573)	1401 (1002; 1960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1480 (1093; 2003)	190 (124; 291)	1067 (721; 1578)
22F	167 (122; 230)	1773 (1355; 2320)	60 (45; 82)	4157 (3244; 5326)	286 (180; 456)	2718 (1978; 3733)
33F	1129 (936; 1362)	2026 (1684; 2437)	606 (507; 723)	3175 (2579; 3908)	1353 (1037; 1765)	2183 (1639; 2908)

**Tabel 7. Pneumokoki OPA tiitrite geomeetrised keskmised 65-aastastel ja vanematel, varem pneumokokkvaktsiiniga immuniseeritud osalejatel enne ja üks kuu pärast Prevenar 20-ga vaktsineerimist (uuring 1006)<sup>a, b, c, d</sup>**

	Varasem vaktsineerimine ainult PPSV23-ga		Varasem vaktsineerimine ainult Prevenar 13-ga		Varasem vaktsineerimine Prevenar 13 ja PPSV23-ga	
	Enne vaktsineerimist (N = 208...247)	Pärast vaktsineerimist (N = 216...246)	Enne vaktsineerimist (N = 210...243)	Pärast vaktsineerimist (N = 201...243)	Enne vaktsineerimist (N = 106...121)	Pärast vaktsineerimist (N = 102...121)
	Tiitri geomeetiline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetiline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetiline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetiline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetiline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>	Tiitri geomeetiline keskmine (95% CI) <sup>e</sup>

Lühendid: CI = usaldusvahemik; LLOQ = kvantifitseerimise alampiir; N = osalejate arv; OPA = opsonofagotsütoosi aktiivsus; PPSV23 = pneumokoki polüsahhariidvaktsiin (23-valentne).

- Uuring 1006 tehti Ameerika Ühendriikides ja Rootsis.
- Alla LLOQ taset jäävad analüüsitulemused korrigeeriti andmeanalüüsis valemiga  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Hinnatav immunogeensuspopulatsioon.
- Prevenar 20-ga vaktsineerimine toimus avatult.
- Kahepoolsed CI-d põhinevad Studenti t-jaotusel.

### Immuunvastused erirühmades

Allpool kirjeldatud seisunditega isikutel on pneumokokkhaiguse risk suurenenud.

Sirprakulise aneemiaga, HIV-infektsiooniga ega HTT läbinud osalejatel ei ole Prevenar 20-ga uuringuid tehtud.

Kogemus on saadud Prevenar 13-ga (pneumokoki konjugaatvaktsiin, mis koosneb samade 13 polüsahhariidi konjugaatidest, mida sisaldab ka Prevenar 20) tehtud kliinilistest uuringutest nende täiskasvanute ja laste kohta, kellel on suurem risk pneumokokkinfektsiooni tekkeks, sh HIV-infektsiooniga või HTT läbinud immuunpuudulikkusega täiskasvanud ja lapsed ning sirprakulise aneemiaga lapsed.

Tervetel või immuunpuudulikkust mittepõhjustavate stabiilsete krooniliste haigustega osalejatel oli kõigis analüüsitud vanuserühmades nõrgem immuunvastus Prevenar 20-le kui Prevenar 13-le, kuigi immuunvastus täitis eelnevalt määratletud mittehalmemuse kriteeriumid. Selle tähelepaneku kliiniline olulisus on teadmata.

### *Sirprakuline aneemia*

Avatud, ühe ravirühmaga uuringus manustati Prevenar 13 kaks annust 6-kuulise vahega 158 6...< 18-aastasele sirprakulise aneemiaga lapsele ja noorukile, keda oli varem vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkivastase polüsahhariidvaktsiini ühe või enama annusega vähemalt 6 kuud enne uuringusse registreerimist. Pärast esimest vaktsineerimist kutsus Prevenar 13 esile antikehade sisalduse, mis oli nii IgG kontsentratsioonide geomeetriseliste keskmiste kui ka OPA tiitrite geomeetriseliste keskmiste järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelsega võrreldes statistiliselt oluliselt suurem. Pärast teist annust olid immuunvastused võrreldavad vastustega pärast esimest annust. Üks aasta pärast 2. annuse manustamist oli IgG kontsentratsioonide geomeetriseliste keskmiste ja OPA tiitrite geomeetriseliste keskmiste järgi mõõdetud antikehade sisaldused suuremad kui enne Prevenar 13 esimese annuse manustamist, välja arvatud IgG kontsentratsioonide geomeetriselised keskmised serotüüpide 3 ja 5 puhul, mis olid arviliselt sarnased.

### *HIV-infektsioon*

Lapsed ja täiskasvanud, keda ei ole varem pneumokokkidevastase vaktsiiniga vaktsineeritud  
Uuringusse 6115A1-3002 (B1851021) kaasati Prevenar 13 kolme annust saama 151 6...< 18-aastast ja 152 ≥ 18-aastast HIV-infektsiooniga osalejat (CD4 ≥ 200 rakku µl-s, viiruskoormus < 50 000 koopiat ml-s ning puudus aktiivne immuunpuudulikkuse sündroomiga [*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS] seotud haigus), keda ei olnud varem vaktsineeritud pneumokokkvaktsiiniga. Üldiste soovitude



kohaselt manustati hiljem üks annus PPSV23. Vaktsiinid manustati 1-kuuliste vahedega. Immuunvastuseid hinnati 128...133 hindamiseks sobival osalejal vanuses 6...< 18 aastat ja 131...137 hindamiseks sobival osalejal vanuses  $\geq 18$  aastat ligikaudu üks kuu pärast vaktsiini iga annuse manustamist. Pärast esimest annust kutsus Prevenar 13 esile antikehade tasemed, mis olid nii IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide ja OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelse tasemega võrreldes statistiliselt tunduvalt kõrgem. Pärast Prevenar 13 teist ja kolmandat annust olid immuunvastused esimese annuse järgsetega võrreldavad või suuremad.

#### Täiskasvanud, keda on varem PPSV23-ga vaktsineeritud

Uuringus 6115A1-3017 (B1851028) hinnati immuunreaktsiooni  $\geq 18$ -aastastel HIV-infektsiooniga osalejatel ( $n = 329$ ) ( $CD4+$  T-rakkude arv  $\geq 200$  rakku  $\mu\text{l}$ -s ja viiruskoormus  $< 50\,000$  koopiat ml-s), keda oli varem (vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist) vaktsineeritud PPSV23-ga. Uuringus osalejatele manustati kolm annust Prevenar 13: uuringusse kaasamisel, 6 kuu ja 12 kuu möödumisel Prevenar 13 esimesest annusest. Pärast esimest annust kutsus Prevenar 13 esile antikehade taseme, mis olid IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide ja OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelse tasemega võrreldes statistiliselt tunduvalt kõrgem. Pärast Prevenar 13 teist ja kolmandat annust olid immuunvastused esimese annuse järgsetega võrreldavad või suuremad. Osalejad, kes said varem kaks või rohkem PPSV23 annust, oli immuunvastus sarnane võrreldes osalejatega, kes said varem ühe annuse.

#### Hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon (HTT)

Uuringusse 6115A1-3003 (B1851022) kaasati 61 2...< 18-aastast ja 190  $\geq 18$ -aastast osalejat, kellele oli tehtud allogeenne HTT, saama Prevenar 13 kolme annust vähemalt ühekuuliste intervallidega annuste vahel. Esimene annus manustati 3...6 kuud pärast HTT-d. Prevenar 13 neljas (tõhusus-) annus manustati 6 kuud pärast kolmandat annust. Üldiste soovitude kohaselt manustati ühekordne PPSV23 annus üks kuu pärast Prevenar 13 neljandat annust. Immuunvastuseid hinnati IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide järgi 41...52 hinnataval osalejal vanuses 2...< 18 aastat ja 127...159-l hinnataval osalejal vanuses  $\geq 18$  aastat ligikaudu üks kuu pärast vaktsineerimist. Prevenar 13 kutsus esile kõrgema antikehade taseme pärast Prevenar 13 iga annuse manustamist. Pärast Prevenar 13 neljanda annuse manustamist olid immuunvastused kõigi serotüüpide korral oluliselt suuremad võrreldes kolmanda annuse manustamise järgsete tulemustega, v.a serotüüp 3 2...< 18-aastaste vanuserühmas. Kokkuvõttes täheldati osalejatel vanuses 2...< 18 aastat üldiselt suuremaid serotüübispetsiifilisi immuunvastuseid kui osalejatel vanuses  $\geq 18$  aastat.

See uuring näitas, et 4 annust Prevenar 13 suurendasid IgG kontsentratsiooni seerumis sama vanuserühma tervetel osalejatel ühe annusega saavutatuga sarnasele tasemele.

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Prevenar 20-ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud haiguse ennetamise korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

#### *Invasiivne pneumokokkhaigus*

Vaktsiini Prevenar 13 efektiivsust vaktsiinis sisalduvate serotüüpide põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse vastu hinnati Euroopas mitut riiki hõlmava invasiivse pneumokokkhaiguse jälgimisprojekti uuringus SpIDnet. Põhinedes üle 6 aasta pikkuse perioodi (2012...2018) andmetel Prevenar 13 kasutanud 10 uuringukeskusest 7 Euroopa riigist, on efektiivsus vaktsiini serotüüpide põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse vastu lastel vanuses  $< 5$  aastat, kes said  $\geq 1$  Prevenar 13 annuse, ja neil, kes said täieliku vaktsineerimiskuuri, vastavalt 84,2% (95% usaldusvahemik 79,0...88,1) ja 88,7% (95% usaldusvahemik 81,7...92,7).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ei kohaldata.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Merevaikhape  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

Teave adjuvandi kohta vt lõik 2.

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda vaktsiini teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Resuspendeerimisaja lühendamiseks tuleb süstleid hoida külmkapis horisontaalasendis.

Mitte lasta külmuda. Kui vaktsiin on külmunud, tuleb see hävitada.

Mikrobioloogilise saastumise vältimiseks tuleb külmkapist välja võetud vaktsiin kohe ära kasutada.

Stabiilsusandmete kohaselt säilib vaktsiin 96 tundi temperatuuril 8 °C...25 °C või 72 tundi temperatuuril 0 °C...2 °C. Pärast nende aegade möödumist tuleb Prevenar 20 ära kasutada või hävitada. Sellised andmed on vajalikud tervishoiutöötajatele käitumisjuhisteks ajutiste temperatuuri kõikumiste korral.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

0,5 ml süstesuspensioon süstlis (I tüüpi klaas), millel on kaitsekork (sünteesiline isopreeni/broombutüüli kummisegu) ja kolb (kloorbutüülkumm).

Pakendite suurused: 1, 10 ja 50 süstlit, nõelaga või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

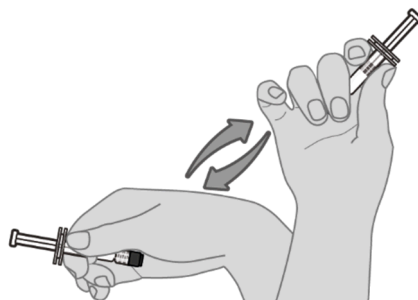
### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Säilitamisel võib täheldada suspensiooni sisaldavas süstlis valget sadet ja selget pealmist vedelikukihti. Resuspendeerimisaja lühendamiseks tuleb süstleid hoida horisontaalasendis.

## Ettevalmistamine manustamiseks

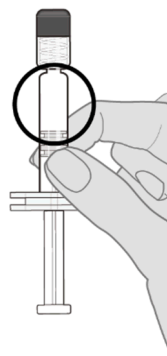
### **1. samm. Vaktsiini resuspendeerimine**

Hoidke süstlit horisontaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel ning loksutage hoolikalt, kuni süstla sisu on valge homogeenne suspensioon. Kui vaktsiini ei saa resuspendeerida, ei tohi seda kasutada.



### **2. samm. Visuaalne kontrollimine**

Enne manustamist kontrollige vaktsiini visuaalselt suurte tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Kui vaktsiin sisaldab suuri tahkeid osakesi või on värv muutunud, ei tohi seda kasutada. Kui vaktsiin ei ole valge homogeenne suspensioon, korrake 1. ja 2. sammu.



### **3. samm. Süstla kaitsekorgi eemaldamine**

Hoides kinni Luer-Lock adapterist, pöörake süstla kaitsekorki aeglaselt vastupäeva ja eemaldage see adapterilt.



Märkus. Tuleb hoolikalt jälgida, et süstla kaitsekorgi eemaldamisel ei vajutataks väljaulatuvale kolvivarrele.

### **4. samm. Steriilse nõela kinnitamine**

Intramuskulaarseks manustamiseks ette nähtud nõela kinnitamiseks süstlile hoidke süstlit Luer-Lock adapterist ja pöörake nõela päripäeva.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
Ameerika Ühendriigid

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Iirimaa

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
  - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Selleks, et täiendavalt uurida Prevenar 20 pikaajalist efektiivsust aktiivseks immuniseerimiseks <i>Streptococcus pneumoniae</i> põhjustatud kopsupõletiku ennetamiseks, peab müügiloa hoidja läbi viima ja esitama mitmes riigis läbi viidud uuringu B7471015 tulemused; IV faasi uuring, milles kasutati negatiivse testi uuringuplaani, et hinnata Prevenar 20 efektiivsust vaktsiinitüüpi radioloogiliselt kinnitatud olmetekkese kopsupõletiku vastu täiskasvanutel vanuses $\geq 65$ aastat.	Kliinilise uuringu aruande esitamise tähtaeg 31.12.2027
Selleks, et täiendavalt uurida Prevenar 20 pikaajalist efektiivsust aktiivseks immuniseerimiseks <i>Streptococcus pneumoniae</i> põhjustatud kopsupõletiku ennetamiseks, peab müügiloa hoidja läbi viima uuringu B7471015 (IV faasi uuring, milles kasutakse negatiivse testi uuringuplaani, et hinnata Prevenar 20 efektiivsust vaktsiinitüüpi, radioloogiliselt kinnitatud olmetekkese kopsupõletiku vastu täiskasvanutel vanuses $\geq 65$ aastat) ja esitama selle Euroopa-põhise analüüsi tulemused.	Kliinilise uuringu aruande esitamise tähtaeg 31.12.2030
Selleks, et täiendavalt uurida Prevenar 20 pikaajalist efektiivsust aktiivseks immuniseerimiseks <i>Streptococcus pneumoniae</i> põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse ennetamiseks, peab müügiloa hoidja läbi viima ja esitama IV faasi reaalelu vaatlusuuringu tulemused, et hinnata Prevenar 20 efektiivsust vaktsiinitüüpi invasiivse pneumokokkhaiguse vastu Euroopas vastavalt kokkulepitud protokollile.	Kliinilise uuringu aruande esitamise tähtaeg 31.12.2030

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

1, 10 ja 50 süstliga pakend, nõelaga või ilma – “BLUE BOX’IGA“

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prevenar 20 süstesuspensioon  
pneumokokk–polüsahhariidide konjugaatvaktsiin (20-valentne, adsorbeeritud)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab 2,2 µg serotüüpide 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F ning 4,4 µg serotüüpi 6B polüsahhariidi konjugeerituna CRM<sub>197</sub> kandjavalgule, adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile.  
Üks annus (0,5 ml) sisaldab 0,125 mg alumiiniumi.

#### 3. ABIAINED

Naatriumkloriid, merevaikhape, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon

1 ühekordse annusega (0,5 ml) süstel ja nõel

1 ühekordse annusega (0,5 ml) ilma nõelata süstel

10 ühekordse annusega (0,5 ml) süstlit ja nõela

10 ühekordse annusega (0,5 ml) ilma nõelteta süstlit

50 ühekordse annusega (0,5 ml) süstlit ja nõela

50 ühekordse annusega (0,5 ml) ilma nõelteta süstlit

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intramuskulaarseks kasutamiseks.

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Soovitatav hoida horisontaalasendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1612/002 – 1 süstli ja eraldi nõelaga pakend  
EU/1/21/1612/001 – 1 süstliga, ilma nõelata pakend  
EU/1/21/1612/004 – 10 süstli ja eraldi nõelaga pakend  
EU/1/21/1612/003 – 10 süstliga, ilma nõelteta pakend  
EU/1/21/1612/006 – 50 süstli ja eraldi nõelaga pakend  
EU/1/21/1612/005 – 50 süstliga, ilma nõelteta pakend

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Süstlid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Prevenar 20 süstesuspensioon  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 annus (0,5 ml)

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Prevenar 20 süstesuspensioon

pneumokokk–polüsahhariidide konjugaatvaktsiin (20-valentne, adsorbeeritud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Prevenar 20 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Prevenar 20 manustamist teile või teie lapsele
3. Kuidas Prevenar 20 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Prevenar 20 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Prevenar 20 ja milleks seda kasutatakse

Prevenar 20 on pneumokokkvaktsiin, mida manustatakse:

- **lastele vanuses 6 nädalat kuni < 18 aastat**, et aidata kaitsta neid selliste haiguste vastu nagu meningiit (ajukelmepõletik), sepsis (veremürgistus) või baktereemia (bakterid vereringes), pneumoonia (kopsupõletik) ja kõrvanakkused (äge keskkõrvapõletik), mida põhjustavad bakteri *Streptococcus pneumoniae* 20 erinevat tüüpi;
- **18-aastastele ja vanematele isikutele**, et aidata kaitsta neid selliste haiguste vastu nagu pneumoonia (kopsupõletik), sepsis (veremürgistus) või baktereemia (bakterid vereringes) ja meningiit (ajukelmepõletik), mida põhjustavad bakteri *Streptococcus pneumoniae* 20 erinevat tüüpi.

Prevenar 20 kaitseb 20 erinevat tüüpi *Streptococcus pneumoniae* bakterite vastu.

Vaktsiin aitab teie või teie lapse organismil moodustada antikehi kaitseks nende haiguste vastu.

#### 2. Mida on vaja teada enne Prevenar 20 manustamist teile või teie lapsele

##### Prevenar 20 ei tohi manustada

- kui teie olete või teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või teiste difteeria toksoidi sisaldavate vaktsiinide suhtes allergiline (ülitundlik).

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsineerimist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on või on olnud pärast mõnda Prevenar 20 annust tervisehäireid, näiteks allergiline reaktsioon või hingamishäired;
- on mõni raske haigus või kõrge palavik. Kerge palavik või ülemiste hingamisteede nakkus (nt külmetushaigus) ei ole siiski põhjus vaktsineerimise edasilükkamiseks;
- on veritsemishäireid või tekivad kergesti verevalumid;
- on immuunsüsteem nõrgenenud (nt HIV-nakkuse tõttu), ei pruugi saada Prevenar 20-st täit kasu.

Kui teie laps sündis väga enneaegselt (28. rasedusnädalal või varem), pidage enne vaktsineerimist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, sest 2...3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist võib lapse hingamiste vahel esineda pikemaid vahesid kui tavaliselt.

Nagu teisedki vaktsiinid, ei pruugi Prevenar 20 kaitsta kõiki vaktsineeritud isikuid.

Prevenar 20 kaitseb ainult kõrvainfektsioonide vastu, mida põhjustavad *Streptococcus pneumoniae* tüübid, mille vastu vaktsiin on välja töötatud. See ei kaitse teiste nakkusetekitajate vastu, mis võivad põhjustada kõrvainfektsioone.

## Muud ravimid/vaktsiinid ja Prevenar 20

Teie lapsele võidakse manustada Prevenar 20 samaaegselt teiste tavapäraste lapseas manustatavate vaktsiinidega.

Täiskasvanutele võib Prevenar 20 manustada samal ajal kui gripivastast (inaktiveeritud) vaktsiini, kuid erinevatesse süstekohtadesse. Lähtuvalt tervishoiutöötaja individuaalsest riskihinnangust võib vajalikuks osutuda jätta vaktsineerimiste vahele nt 4 nädalat.

Täiskasvanutele tohib Prevenar 20 manustada samal ajal kui COVID-19 mRNA vaktsiini.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie / teie laps kasutate/kasutab, olete/on hiljuti kasutanud või kavatsete/kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid või teile / teie lapsele on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti või apteekriga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Prevenar 20 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ nimetatud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

## Prevenar 20 sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.



### 3. Kuidas Prevenar 20 manustatakse

Arst või meditsiiniõde süstib vaktsiini soovitusliku annuse (0,5 ml) teie õlavarde või teie lapse õlavarde või reielihasesse.

#### Imikud vanuses 6 nädalat kuni 15 kuud

Teie lapsele tuleb manustada esmane kolmest süstest koosnev vaktsineerimiskuur, millele järgneb tõhustusannuse manustamine.

- Esimene süste võidakse teha juba 6...8 nädala vanuselt.
- Kõik süstid tehakse eraldi vähemalt 4-nädalaste vahedega, v.a viimane süste (tõhustusannus), mis manustatakse 11...15 kuu vanusena.

Teile öeldakse, millal peate tulema koos lapsega järgmist süstet saama.

Vastavalt teie riigi ametlikele soovitudele, pidage lisateabe saamiseks nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

#### Enneaegsed imikud (sündinud enne 37. rasedusnädalat)

Teie lapsele manustatakse kolme süstet hõlmav esmane vaktsineerimiskuur, millele järgneb tõhustusannus. Esimene süste võidakse teha juba 6 nädala vanuselt ja annuste manustamise vahele jääb vähemalt 4 nädalat. Vanuses 11...15 kuud manustatakse teie lapsele neljas süste (tõhustusannus).

#### Vaktsineerimata imikud vanuses 7...< 12 kuud

Imikud **vanuses 7...< 12 kuud** peavad saama kolm süstet. Esimese kahe süste manustamise vahele peab jääma vähemalt 4 nädalat. Kolmas süste manustatakse teisel eluaastal.

#### Vaktsineerimata lapsed vanuses 12...< 24 kuud

Lapsed **vanuses 12...< 24 kuud** peavad saama kaks süstet vähemalt 8-nädalase vahega.

#### Vaktsineerimata lapsed vanuses 2...< 5 aastat

Lapsed **vanuses 2...< 5 aastat** peavad saama ühe süste.

#### Varem Prevenar 13-ga täielikult vaktsineeritud lapsed vanuses 15 kuud...< 5 aastat

Varem Prevenar 13-ga täielikult vaktsineeritud lapsed **vanuses 15 kuud...< 5 aastat** saavad ühe süste.

#### Varem Prevenar 13-ga vaktsineeritud või vaktsineerimata lapsed ja noorukid vanuses 5...< 18 aastat

Lapsed ja noorukid **vanuses 5...< 18 aastat** saavad ühe süste.

Kui teie last on varem vaktsineeritud Prevenar 13-ga, peab selle vaktsiini ja Prevenar 20 vahele jääma vähemalt 8 nädalat.

#### Täiskasvanud

Täiskasvanud peavad saama ühe süste.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui teid on varem vaktsineeritud mõne pneumokokkidevastase vaktsiiniga.

Kui teil on lisaküsimusi Prevenar 20 kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

## Patsientide erirühmad

Pneumokokknakkuse suurema tekkeriskiga isikud (nt sirprakulise aneemiaga või HIV-nakkusega isikud), sh varem pneumokoki 23-valentse polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud, võivad saada vähemalt ühe annuse Prevenar 20.

Isikud, kellele on siiratud vereloome tüvirakud, võivad saada kolm annust, millest esimene annus manustatakse 3...6 kuud pärast siirdamist ja järgnevate annuste vahele jäetakse vähemalt 4 nädalat. Neljas annus (tõhustusannus) soovitatakse manustada 6 kuud pärast kolmandat süstet.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka Prevenar 20 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Prevenar 20 tõsised kõrvaltoimed**

Teatage oma arstile viivitamatult, kui märkate järgmisi tõsiste kõrvaltoimete nähte (vt ka lõik 2): näo-, huulte, suu-, keele- või kõriturse (paistetud), hingeldus/õhupuudus (düspnoe), vilistav hingamine (bronhospasm) – need võivad olla raske allergilise reaktsiooni, nt anafülaksia (sh šokk), nähud.

### **Teised kõrvaltoimed**

**Järgmistest Prevenar 20-ga seotud kõrvaltoimetest teatati imikutel ja lastel (vanuses 6 nädalat kuni < 5 aastat):**

**Väga sage:** võivad esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta

- söögiisu vähenemine;
- ärritus;
- unisus;
- palavik;
- kõigi laste süstekohtadel: punetus, kõvastumine või turse, valu või hellus;
- süstekohal pärast tõhustusannust ja lastel vanuses 2...< 5 aastat: punetus, kõvastumine või turse suurusega üle 2,0...7,0 cm.

**Sage:** võivad esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta

- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- lööve;
- palavik (kehatemperatuur 38,9 °C või kõrgem);
- süstekohal pärast esmast süstimiskuuri: punetus, kõvastumine või turse suurusega üle 2,0...7,0 cm; liigutusi häiriv valu või hellus.

**Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta

- krambihood (või tõmbused), sh kõrgest kehatemperatuurist tingituna;
- nõgeslööve (kublad) (urtikaaria või urtikaariaga sarnane lööve);
- süstekohal: punetus, kõvastumine või turse suurusega üle 7,0 cm.

**Harv:** võivad esineda kuni ühel juhul 1000 vaktsiiniannuse kohta

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus) süstekohal.

**Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati pärast Prevenar 13-ga vaksineerimist ja võidakse täheldada ka Prevenar 20 puhul:**

- kollaps või šokisarnane seisund (hüpotooniline-hüporeaktiivne episood);
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), sh näo- ja/või huulte turse;
- nutmine;
- rahutu uni.

**Järgmistest kõrvaltoimetest teatati Prevenar 20 kasutamisel lastel ja noorukitel (vanuses 5...< 18 aastat):**

**Väga sage:** võivad esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta

- peavalu;
- lihasevalu;
- süstekohal: valu, hellus, punetus, kõvastumine või turse;
- väsimus.

**Sage:** võivad esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta

- liigesevalu;
- süstekohal: liigutusi häiriv valu või hellus.

**Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta

- nõgeslööve (kublad) (urtikaaria või urtikaariaga sarnane lööve);
- palavik.

**Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati pärast Prevenar 13-ga vaksineerimist ja võidakse täheldada ka Prevenar 20 puhul:**

- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- söögiisu vähenemine;
- ärritus;
- unisus;
- rahutu uni;
- lööve.

Ka HIV-nakkusega, sirprakulise aneemiaga või vereloome tüvirakkude siirdamise läbinud lastel ja noorukitel täheldati samasuguseid kõrvaltoimeid, kuid oksendamist, kõhulahtisust, palavikku, liigesevalu ja süstekohal liigutusi häirivat valu või hellust, esines väga sageli.

**Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati Prevenar 13 turuletulekujärgsel kasutamisel lastel ja võidakse täheldada ka Prevenar 20 puhul:**

- raske allergiline reaktsioon, sh šokk (kardiovaskulaarne kollaps); huulte, näo- või kõriturse (angioödeem);
- lümfisõlmede või -näärmete suurenemine (lümfadenopaatia) vaksineerimiskoha lähedal, näiteks kaenla all või kubemepiirkonnas;
- süstekohal: nõgeslööve (kublad) (urtikaaria), punetus ja ärritus (nahapõletik ehk dermatiit) ja sügelus (kihelus);
- sügelevaid punetavaid laike tekitav lööve (multiformne erüteem).

**Järgmistest kõrvaltoimetest teatati Prevenar 20 kasutamisel täiskasvanutel:**

**Väga sage:** võivad esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta

- peavalu;
- liigesevalu ja lihasevalu;
- valu/hellus süstekohal ja väsimus.

**Sage:** võivad esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta

- turse süstekohal, punetus süstekohal ja palavik.

**Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta

- kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine;
- lööve ja näo-, huulte, suu-, keele- või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem);
- sügelus süstekohal; lümfisõlmede turse kaelal, kaenlaalustes või kubemes (lümfadenopaatia); nõgeslööve süstekohal (urtikaaria) ja külmavärinad.

**Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati pärast Prevenar 13-ga vaktsineerimist ja võidakse täheldada ka Prevenar 20 puhul:**

- sügelevaid punetavaid laike tekitav lööve (multiformne erüteem);
- ärritus süstekohal;
- söögiisu vähenemine;
- käte liigutuste piiratus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Prevenar 20 säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Prevenar 20 tuleb ära kasutada kohe pärast külmkapist väljavõtmist.

Mitte lasta külmuda. Kui vaktsiin on külmunud, tuleb see hävitada.

Stabiilsusandmete kohaselt säilib vaktsiin 96 tundi temperatuuril 8 °C...25 °C või 72 tundi temperatuuril 0 °C...2 °C. Pärast nende aegade möödumist tuleb Prevenar 20 ära kasutada või hävitada. Sellised andmed on vajalikud tervishoiutöötajatele käitumisjuhisteks ajutiste temperatuuri kõikumiste korral.

Resuspendeerimisaja lühendamiseks tuleb süstleid hoida külmkapis horisontaalasendis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Prevenar 20 sisaldab**

Toimeained on polüsahhariidide ja CRM<sub>197</sub> konjugaadid, mis koosnevad:

- 2,2 mikrogrammist serotüüpide 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F ja 33F polüsahhariididest;
- 4,4 mikrogrammist serotüübi 6B polüsahhariidist.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 51 mikrogrammi CRM<sub>197</sub> kandjavalku, mis on adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile (0,125 mg alumiiniumi).

Teised koostisosad on naatriumkloriid, merevaikhape, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

### **Kuidas Prevenar 20 välja näeb ja pakendi sisu**

Vaktsiin on valge süstesuspensioon, mida turustatakse ühekordset annust sisaldavas süstlis (0,5 ml). Seda tarnitakse 1, 10 ja 50 süstliga karpides, nõeltega või ilma. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

Partii vabastamise eest vastutav tootja:  
Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud <{KK.AAAA}>**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

---

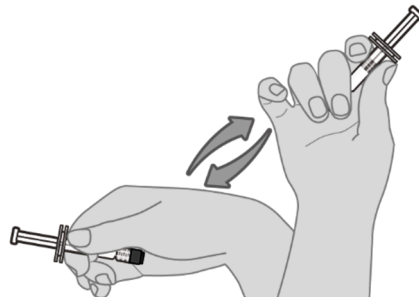
## Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Säilitamisel võib täheldada valget sadet ja selget pealmist vedelikukihti. See ei viita kasutamiskõlbmatusele. Resuspendeerimisaja lühendamiseks tuleb süstleid hoida horisontaalasendis.

### Ettevalmistamine manustamiseks

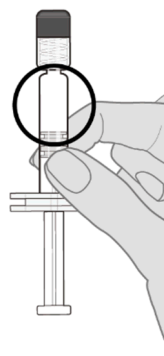
#### 1. samm. Vaktsiini resuspendeerimine

Hoidke süstlit horisontaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel ning loksutage hoolikalt, kuni süstla sisu on valge homogeenne suspensioon. Kui vaktsiini ei saa resuspendeerida, ei tohi seda kasutada.



#### 2. samm. Visuaalne kontrollimine

Enne manustamist kontrollige vaktsiini visuaalselt suurte tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Kui vaktsiin sisaldab suuri tahkeid osakesi või on värvi muutnud, ei tohi seda kasutada. Kui vaktsiin ei ole valge homogeenne suspensioon, korrake 1. ja 2. sammu.



#### 3. samm. Süstla kaitsekorgi eemaldamine

Hoides kinni Luer-Lock adapterist, pöörake süstla kaitsekorki aeglaselt vastupäeva ja eemaldage see adapterilt.



Märkus. Tuleb hoolikalt jälgida, et süstla kaitsekorgi eemaldamisel ei vajutataks väljaulatuvale kolvivarrele.

#### 4. samm. Steriilse nõela kinnitamine

Intramuskulaarseks manustamiseks ette nähtud nõela kinnitamiseks süstlile hoidke süstlit Luer-Lock adapterist ja pöörake nõela päripäeva.

Manustage kogu annus.

Prevenar 20 on ainult intramuskulaarseks kasutamiseks.

Prevenar 20 ei tohi segada ühes süstlas ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Prevenar 20 võib manustada samal ajal kui teisi lapseas manustatavaid vaktsiine, kuid sel juhul tuleb kasutada erinevaid vaktsineerimiskohti.

Prevenar 20 võib manustada täiskasvanutele samal ajal kui gripiviirusevastast hooajalist vaktsiini (neljavalentne gripivaktsiin; pinnaantigeeni sisaldav, inaktiveeritud ja adjuvandiga). Isikutel, kelle kaasuvaid haigusi seostatakse eluohtlike pneumokokkhaiguste suure tekkeriskiga, võib kaaluda neljavalentse gripivaktsiini ja Prevenar 20 manustamist eraldi (nt ligikaudu 4-nädalase vahega). Kasutada tuleb erinevaid vaktsineerimiskohti.

Prevenar 20 tohib täiskasvanutele manustada samal ajal kui COVID-19 mRNA vaksiini (modifitseeritud nukleosiid).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.