

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Prevenar 20 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu  
Samtengt pneumókokkafjölsykru bóluefni (20-gilt, aðsogað)

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

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

<sup>1</sup>Samtengt CRM<sub>197</sub> burðarpróteini (u.þ.b. 51 µg í hverjum skammti)

<sup>2</sup>Aðsogað á álfosfat (0,125 mg ál í hverjum skammti)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.  
Bóluefnið er einsleit hvít dreifa.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Virki ónæmissaðgerð gegn ífarandi sýkingum, lungnabólgu og bráðri miðeyrabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae* hjá ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum 6 vikna til yngri en 18 ára.

Virk ónæmissaðgerð gegn ífarandi sýkingum og lungnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae* hjá einstaklingum 18 ára og eldri.

Sjá upplýsingar í kafla 4.4 og 5.1 um vernd gegn tilteknum sermisgerðum pneumókokka.

Nota skal Prevenar 20 í samræmi við opinberar ráðleggingar.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Mælt er með því að ungbörn sem fá fyrsta skammt af Prevenar 20 ljúki bólusetningaráætlun með Prevenar 20.

<b>Bólusetningaráætlun hjá ungbörnum og börnum á aldrinum 6 vikna til 15 mánaða</b>	
<i>4-skammtaáætlun (þriggja skammta grunnbólusetning og síðan örvunarskammtur)</i>	Grunnbólusetning ungbarna samanstendur af þremur skömmtum, 0,5 ml hver, þar sem fyrsti skammturinn er yfirleitt gefinn við 2 mánaða aldur og a.m.k. 4 vikur eiga að líða á milli skammta. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá 6 vikna aldri. Fjórði (örvunar) skammturinn er ráðlagður við 11 til 15 mánaða aldur (sjá kafla 5.1).
<b>Bólusetningaráætlun fyrir einstaklinga 18 ára og eldri</b>	
<i>Einstaklingar 18 ára og eldri</i>	Gefa á Prevenar 20 einstaklingum 18 ára og eldri í einum skammti.  Ekki liggur fyrir hvort þörf sé á endurbólusetningu með öðrum skammti af Prevenar 20.  Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Prevenar 20 í raðbólusetningu með öðrum pneumókokkabóluefnum eða sem örvunarskammt. Byggt á klínískri reynslu með Prevenar 13 (samtengt pneumókokkabóluefni sem samanstendur af 13 samtengdum fjölsykrum sem einnig er að finna í Prevenar 20), skal byrja á að gefa Prevenar 20 ef notkun 23-gilds pneumókokkafjölsykrubóluefnis (Pneumovax 23 [PPSV23]) er talin viðeigandi (sjá kafla 5.1).

### *Börn*

Engar eða aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um Prevenar 20 hjá ungbörnum yngri en 6 vikna, fyrirburum, eldri óbólusettum eða að hluta til bólusettum ungbörnum og börnum (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1). Eftirfarandi ráðleggingar um skammta byggja aðallega á reynslu með Prevenar 13.

### *Ungbörn yngri en 6 vikna*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Prevenar 20 hjá ungbörnum yngri en 6 vikna. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### *Fyrirburar (styttri en 37 vikna meðganga)*

Ráðlögð ónæmissaðgerðaráætlun fyrir Prevenar 20 samanstendur af fjórum skömmtum, 0,5 ml hver. Grunnbólusetningaráætlun hjá ungbörnum samanstendur af þremur skömmtum, þar sem fyrsti skammturinn er gefinn við 2 mánaða aldur, með a.m.k. 4 vikur á milli skammta. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá 6 vikna aldri. Fjórði (örvunar) skammturinn er ráðlagður við 11 til 15 mánaða aldur (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### *Óbólusett ungbörn 7 mánaða til yngri en 12 mánaða*

Tveir skammtar, 0,5 ml hver, með a.m.k. 4 vikur á milli skammta. Ráðlegt er að gefa þriðja skammtinn á öðru aldursári.

### *Óbólusett börn 12 mánaða til yngri en 24 mánaða*

Tveir skammtar, 0,5 ml hver, með a.m.k. 8 vikur á milli skammta.

### *Óbólusett börn 2 ára til yngri en 5 ára*

Einn stakur 0,5 ml skammtur.

### *Börn 15 mánaða til yngri en 5 ára áður bólusett að fullu með Prevenar 13*

Einn stakur skammtur (0,5 ml) sem er gefinn á einstaklingsgrundvelli samkvæmt opinberum ráðleggingum til að kalla fram ónæmissvörun við viðbótarsermisgerðunum.

Ef Prevenar 13 hefur verið gefið áður, skulu líða minnst 8 vikur áður en Prevenar 20 er gefið (sjá kafla 5.1).

### *Börn og unglingar 5 ára til yngri en 18 ára óháð fyrri bólusetningu með Prevenar 13*

Einn stakur skammtur (0,5 ml) sem er gefinn á einstaklingsgrundvelli samkvæmt opinberum ráðleggingum.

Ef Prevenar 13 hefur verið gefið áður, skulu líða minnst 8 vikur áður en Prevenar 20 er gefið (sjá kafla 5.1).

### *Sérstakir sjúklingahópar*

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Prevenar 20 hjá sérstökum sjúklingahópum.

Upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum á Prevenar 13 (samtengt bóluefni gegn pneumókokkum sem samanstendur af 13 samtengdum fjölsykrum sem einnig er að finna í Prevenar 20) hjá börnum og fullorðnum sem eru í meiri hættu á að fá pneumókokkasýkingu, þar með talið ónæmisbæld börn og fullorðnir með með HIV-sýkingu eða hafa gengist undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT) og börn með sigðkornasjúkdóm (SCD) (sjá kafla 4.4. og 5.1).

Byggt á þessum upplýsingum er mælt með eftirfarandi skammtaáætlun fyrir Prevenar 13:

- Mælt var með því að einstaklingar í meiri hættu á að fá pneumókokkasýkingu (t.d. einstaklingar með SCD eða HIV-sýkingu), þ.m.t. þeir sem höfðu áður verið bólusettir með einum eða fleiri skömmtum af PPSV23, fengju að minnsta kosti einn skammt af Prevenar 13.
- Hjá einstaklingum sem hafa gengist undir HSCT samanstóð ráðlögð bólusetningaráætlun með Prevenar 13 af fjórum 0,5 ml skömmtum. Grunnbólusetningaráætlunin samanstóð af 3 skömmtum, þar sem fyrsti skammturinn er gefinn 3 til 6 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og þar sem a.m.k. 4 vikur líða á milli skammta. Mælt var með gjöf örvunarskammts 6 mánuðum eftir þriðja skammtinn (sjá kafla 5.1).

Hafa má í huga ráðlagða skammta með Prevenar 13 til leiðbeiningar við bólusetningu með Prevenar 20 hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu. Sjá einnig nánari upplýsingar um svörun ónæmisbældra einstaklinga við pneumókokkabóluefnum í kafla 4.4. og 5.1.

### Lyfjagjöf

Aðeins til notkunar í vöðva.

Gefa skal bóluefnið (0,5 ml) með inndælingu í vöðva. Ákjósanlegir staðir eru fram- og hliðlægur lærvöðvi (vastus lateralis vöðvi) hjá ungbörnum eða axlarvöðvi í upphandlegg hjá börnum og fullorðnum. Gæta skal þess við gjöf Prevenar 20 að sprauta ekki í eða í námunda við taugar eða æðar.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun bóluefnisins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum, einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir barnaveikitoxóíði.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Ekki má sprauta Prevenar 20 í æð.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Ofnæmi

Eins og við á um öll bóluefni sem gefin eru með sprautu, skal viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt vera fyrir hendi ef upp skyldu koma mjög sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð eftir gjöf bóluefnisins.

### Samtímis veikindi

Fresta skal bólusetningu hjá einstaklingum með bráð, veruleg veikindi með hita. Hins vegar ætti ekki að fresta bólusetningu vegna minniháttar sýkingar eins og kvefs.

### Blóðflagnafæð og blóðstorkukvillar

Gæta verður varúðar við gjöf bóluefnisins hjá einstaklingum með blóðflagnafæð eða blæðingarsjúkdóm vegna þess að blæðing getur orðið við lyfjagjöf í vöðva.

Meta þarf vandlega blæðingarhættu hjá sjúklingum með blóðstorkukvilla áður en bóluefni er gefið í vöðva og íhuga skal gjöf undir húð ef hugsanlegur ávinningur er augljóslega meiri en áhættan.

### Vernd gegn pneumókokkasjúkdómi

Verið getur að Prevenar 20 veiti eingöngu vernd gegn *Streptococcus pneumoniae* sermisgerðum sem er að finna í bóluefninu og veitir ekki vernd gegn öðrum örverum sem valda ífarandi sjúkdómum, lungnabólgu eða miðeyrabólgu. Eins við á um öll bóluefni, getur verið að Prevenar 20 veiti ekki öllum þeim sem fá bóluefnið vernd gegn ífarandi sýkingum, lungnabólgu eða miðeyrabólgu af völdum pneumókokka. Til að fá nýjustu faraldsfræðilegu upplýsingarnar í hverju landi, skal hafa samband við viðeigandi yfirvöld í landinu.

## Ónæmisbældir einstaklingar

Upplýsingar um öryggi og ónæmingargetu Prevenar 20 eru ekki fyrirbyggjandi fyrir einstaklinga sem eru ónæmisbældir. Taka skal ákvörðun um bólusetningu í hverju tilviki fyrir sig.

Byggt á reynslu af bóluefnum gegn pneumókokkum geta sumir einstaklingar með bælt ónæmiskerfi fengið minni mótefnasvörun við Prevenar 20.

Einstaklingar með skerta ónæmissvörun, hvort sem það er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, HIV-sýkingar eða af öðrum ástæðum, geta haft minni mótefnasvörun við virkri bólusetningu. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

Upplýsingar um öryggi og ónæmingargetu Prevenar 13 (samtengt pneumókokkabóluefni sem samanstendur af 13 samtengdum fjölsykrum sem einnig er að finna í Prevenar 20) liggja fyrir hjá einstaklingum með HIV-sýkingu, sigðkornasjúkdóm (SCD) eða sem hafa gengist undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1). Nota skal Prevenar 20 í samræmi við opinberar ráðleggingar.

Hjá fullorðnum í öllum aldurshópum sem voru rannsakaðir voru viðmið um að bóluefnið væri ekki lakara uppfyllt þótt tölulega lægri margfeldismeðaltöl títra (GMT) hafi sést með Prevenar 20 fyrir flestar sermisgerðir, samanborið við Prevenar 13 (sjá kafla 5.1). Hjá börnum kom fram tölulega lægri margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) fyrir allar sameiginlegar sermisgerðir samanborið við Prevenar 13 (sjá kafla 5.1). Klínískt mikilvægi þessa fyrir ónæmisbælda einstaklinga er ekki þekkt.

## Börn

Hafa skal í huga hugsanlega hættu á öndunarstöðvun og þörf fyrir eftirlit með öndun í 48 til 72 klst. Þegar grunnbólusetning er gefin fyrirburum sem fæddir eru langt fyrir tímenn (um eða fyrir 28. viku meðgöngu) og sérstaklega hjá þeim sem eru með fyrri sögu um vanþroskuð öndunarfæri. Þar sem ávinningur bólusetningar er mikill hjá þessum hópi ungbarna, á ekki að stöðva eða fresta bólusetningu.

## Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Mismunandi bóluefni á alltaf að gefa á mismunandi stungustaði.

Ekki má blanda Prevenar 20 saman við önnur bóluefni/lyf í sömu sprautunni.

## Börn

Hjá ungbörnum og börnum á aldrinum 6 vikna til yngri en 5 ára, má gefa Prevenar 20 samhliða með eftirfarandi bóluefnismótefnavökum, annað hvort sem eingild eða samsett bóluefni: gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta (frumulausum), lifrabólgu B, *Haemophilus influenzae* af gerð b, óvirkjað bóluefni gegn mænusótt, bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu. Í klínískum rannsóknum hefur verið heimilt að gefa bóluefni gegn rótaveiru með Prevenar 20 með öruggum hætti.

## Einstaklingar 18 ára og eldri

Gefa má Prevenar 20 samhliða árstíðabundnu influensubóluefni (fjörgildu, yfirborðsmótfnavaða, óvirkjuðu, ónæmisglæddu bóluefni). Hjá einstaklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem tengjast mikilli áhættu fyrir lífshættulegri pneumókokkasýkingu má hafa í huga að gefa ekki fjörgilt bóluefni á

sama tíma og Prevenar 20 (heldur t.d. með um það bil 4 vikna millibili). Í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn (B7471004) hjá fullorðnum 65 ára og eldri var staðfest að ónæmissvörun væri ekki lakari, hins vegar komu fram tölulega lægri títrar fyrir öllum sermisgerðum pneumókokka sem er að finna í Prevenar 20 þegar það er gefið samhliða árstíðabundnu influensubóluefni (fjörgildu, yfirborðsmótefnavaka, óvirkjuðu, ónæmisglæddu bóluefni) samanborið við þegar Prevenar 20 var gefið eitt og sér. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

Gefa má Prevenar 20 samhliða COVID-19 mRNA bóluefni (með kynnisbreytingum).

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samhliðagjöf Prevenar 20 og annarra bóluefna.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Prevenar 20 hjá konum á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun.

Aðeins skal íhuga gjöf Prevenar 20 á meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta fyrir móður og fóstur.

##### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Prevenar 20 skilst út í brjóstamjólk.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Prevenar 20 á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi kvendýra (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Prevenar 20 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sumar aukaverkanir sem nefndar er í kafla 4.8 haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt öryggisupplýsinga

##### *Börn*

Öryggi Prevenar 20 var metið hjá 5.987 þátttakendum á aldrinum 6 vikna til yngri en 18 ára í fimm klínískum rannsóknum, (ein 2. stigs og fjórar 3. stigs), fjórum slembiröðuðum, tvíblindum klínískum rannsóknum með virkum samanburði og einni eins arms klínískri rannsókn; 3.664 þátttakendur fengu a.m.k. 1 skammt af Prevenar 20 og 2.323 þátttakendur fengu Prevenar 13 (samanburðarbóluefni).

##### Þátttakendur á aldrinum 6 vikna til yngri en 15 mánaða

Gerðar voru klínískar rannsóknir hjá heilbrigðum ungbörnum á aldrinum 6 vikna til yngri en 15 mánaða með 3-skammta áætlun eða 4-skammta áætlun (sjá kafla 5.1). Í þessum ungbarnarannsóknum fengu 5.156 þátttakendur a.m.k. 1 skammt af bóluefni: 2.833 fengu Prevenar 20 og 2.323 fengu Prevenar 13. Á heildina litið fengu um það bil 90% þátttakenda í hvorum hópnum alla skammta með fyrirfram skilgreindum smábarnaskammti rannsóknarinnar. Í öllum rannsóknunum var upplýsingum safnað um staðbundin viðbrögð og altækar aukaverkanir eftir hvern skammt og upplýsingum um aukaverkanir var safnað í öllum rannsóknunum allt frá fyrsta skammtinum þar til

1 mánuði eftir síðustu bólusetningu ungbarns og frá smábarnaskammti þar til 1 mánuði eftir smábarnaskammtinn. Alvarlegar aukaverkanir voru metnar þar til 1 mánuði eftir síðasta skammtinn í 3. stigs rannsókn B7471012 (rannsókn 1012) og 6 mánuðum eftir síðasta skammtinn í 3. stigs rannsóknnum (rannsóknir 1011, 1013) og 2. stigs rannsókn (rannsókn 1003).

Prevenar 20 þoldist vel þegar það var gefið í 3-skammta og 4-skammta áætlun hjá þýðinu í ungbarnarannsóknunum, með lága tíðni alvarlegra staðbundinna viðbragða og altækra aukaverkana og flest viðbrögðin gengu til baka innan 1 til 3 daga. Hlutfall þátttakenda með staðbundin viðbrögð og altækar aukaverkanir eftir gjöf Prevenar 20 var almennt svipað og það sem fram kom eftir gjöf Prevenar 13. Algengustu staðbundnu viðbrögðin og altæku aukaverkanirnar sem tilkynnt voru eftir alla Prevenar 20 skammta, voru pírringur, svefnhöfgi og verkur á stungustað. Í þessum rannsóknnum var Prevenar 20 gefið samhliða eða heimilt að gefa það samhliða ákveðnum hefðbundnum bólusetningum barna (sjá kafla 4.5).

Rannsókn 1012 var tvíblind, slembiröðuð, 3. stigs lykilrannsókn með virkum samanburði þar sem 601 heilbriggt ungbarn fékk Prevenar 20 í 3-skammta áætlun. Algengustu aukaverkanirnar (> 10%) sem tilkynnt var um eftir alla Prevenar 20 skammta, voru pírringur (71,0% til 71,9%), svefnhöfgi/aukinn svefn (50,9% til 61,2%), verkur á stungustað (22,8% til 42,4%), minnkuð matarlyst (24,7% til 39,3%), roði á stungustað (25,3% til 36,9%), þroti á stungustað (21,4% til 29,8%) og hiti  $\geq 38,0$  °C (8,9% til 24,3%). Flestar aukaverkanir komu fram innan 1 til 2 daga eftir bólusetningu og voru vægar eða miðlungi alvarlegar og skammvinnar (1 til 2 dagar).

Rannsóknir 1011, 1013 og 1003 voru tvíblindar, slembiraðaðar rannsóknir með virkum samanburði þar sem tóku þátt 2.232 heilbrigð ungbörn sem fengu bólusetningu með Prevenar 20 í 4-skammta áætlun. Algengustu aukaverkanirnar (> 10%) sem tilkynnt var um eftir alla Prevenar 20 skammta, voru pírringur (58,5% til 70,6%), svefnhöfgi/aukinn svefn (37,7% til 66,2%), verkur á stungustað (32,8% til 45,5%), minnkuð matarlyst (23,0% til 26,4%), roði á stungustað (22,6% til 24,5%) og þroti á stungustað (15,1% til 17,6%). Flestar aukaverkanir voru vægar eða miðlungi alvarlegar eftir bólusetningu og flest viðbrögðin gengu til baka innan 1 til 3 daga. Sjaldan var greint frá alvarlegum aukaverkunum.

Í rannsókn 1013 voru staðbundin viðbrögð og altækar aukaverkanir hjá undirhópi fyrirbura (111 ungbörn fædd eftir 34 vikur til styttra en 37 vikna meðgöngu) svipuð eða minni en hjá fullburða ungbörnum í rannsókninni. Hjá undirhópi fyrirbura var tíðni allra tilkynnta staðbundinna viðbragða 31,7% til 55,3% hjá Prevenar 20 hópnum og tíðni altækra aukaverkana var 65,0% til 85,5% hjá Prevenar 20 hópnum.

#### Þátttakendur á aldrinum 15 mánaða til yngri en 18 ára

Í 3. stigs rannsókn B7471014 (rannsókn 1014) var 831 þátttakanda á aldrinum 15 mánaða til yngri en 18 ára gefinn einn skammtur af Prevenar 20 í fjórum aldurshópum (209 þátttakendur 15 mánaða til yngri en 24 mánaða; 216 þátttakendur 2 ára til yngri en 5 ára; 201 þátttakandi 5 ára til yngri en 10 ára; og 205 þátttakendur 10 ára til yngri en 18 ára). Þátttakendur yngri en 5 ára höfðu fengið minnst 3 fyrir skammta af Prevenar 13.

Algengustu aukaverkanirnar (> 10%) sem tilkynnt var um eftir alla Prevenar 20 skammta hjá þátttakendum yngri en 2 ára, voru pírringur (61,8%), verkur á stungustað (52,5%), svefnhöfgi/aukinn svefn (41,7%), roði á stungustað (37,7%), minnkuð matarlyst (25,0%), þroti á stungustað (22,1%) og hiti  $\geq 38,0$  °C (11,8%). Hjá þátttakendum 2 ára og eldri voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um verkur á stungustað (66,0% til 82,9%), vöðvaverkur (26,5% til 48,3%), roði á stungustað (15,1% til 39,1%), þreyta (27,8% til 37,2%), höfuðverkur (5,6% til 29,3%) og þroti á stungustað (15,6% til 27,1%).

#### Þátttakendur 18 ára og eldri

Öryggi Prevenar 20 var metið hjá 4.552 þátttakendum 18 ára og eldri í sex klínískum rannsóknnum (tvær 1. stigs, ein 2. stigs og þrjár 3. stigs) og 2.496 þátttakendum í samanburðarhópnum.



Í 3. stigs rannsóknunum fengu 4.263 þátttakendur Prevenar 20. Af þeim voru 1.798 þátttakendur 18 til 49 ára, 334 þátttakendur 50 til 59 ára og 2.131 þátttakendur 60 ára og eldri (1.138 voru 65 ára og eldri). Af þátttakendunum sem fengu Prevenar 20 í 3. stigs rannsóknunum höfðu 3.639 ekki áður verið bólusettir með bóluefni gegn pneumókokkum, 253 höfðu áður fengið Pneumovax 23 (pneumókokkafjölskrubóluefni [23-gilt]; PPSV23) ( $\geq 1$  til  $\leq 5$  árum fyrir skráningu í rannsóknirnar), 246 höfðu áður fengið Prevenar 13 eingöngu ( $\geq 6$  mánuðum fyrir skráningu) og 125 höfðu áður fengið Prevenar 13 og síðan PPSV23 (skammtur PPSV23  $\geq 1$  ári fyrir skráningu).

Þátttakendur í 3. stigs rannsókninni B7471007 (lykilrannsókn 1007) voru metnir með tilliti til aukaverkana í 1 mánuð eftir bólusetningu og með tilliti til alvarlegra aukaverkana í 6 mánuði eftir bólusetningu. Í þessari rannsókn voru 447 þátttakendur 18 til 49 ára, 445 þátttakendur 50 til 59 ára, 1.985 þátttakendur 60 til 64 ára, 624 þátttakendur 65 til 69 ára, 319 þátttakendur 70 til 79 ára og 69 þátttakendur voru  $\geq 80$  ára.

Hjá þátttakendum 18 til 49 ára í rannsókn 1007 og 3. stigs rannsókninni B7471008 (rannsókn 1008 á samræmi milli lotna) voru þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um verkur á stungustað (79,2%), vöðvaverkir (62,9%), þreyta (46,7%), höfuðverkur (36,7%) og liðverkir (16,2%). Hjá þátttakendum 50 til 59 ára í rannsókn 1007 voru algengustu aukaverkanirnar verkur á stungustað (72,5%), vöðvaverkir (49,8%), þreyta (39,3%), höfuðverkur (32,3%) og liðverkir (15,4%). Hjá þátttakendum  $\geq 60$  ára í rannsókn 1007 voru þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um verkur á stungustað (55,4%), vöðvaverkir (39,1%), þreyta (30,2%), höfuðverkur (21,5%) og liðverkir (12,6%). Þær voru yfirleitt vægar eða miðlungi miklar og gengu til baka innan nokkurra daga eftir bólusetninguna.

Í 3. stigs rannsókninni B7471006 (rannsókn 1006) var lagt mat á notkun Prevenar 20 hjá þátttakendum  $\geq 65$  ára með mismunandi stöðu hvað varðar fyrri bólusetningar gegn pneumókokkum (höfðu áður fengið PPSV23, höfðu áður fengið Prevenar 13 eða höfðu áður fengið Prevenar 13 og síðan PPSV23). Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um hjá þátttakendum í þessari rannsókn voru af svipaðri tíðni og hjá þátttakendum  $\geq 60$  ára í rannsókn 1007, nema verkur á stungustað var lítillega algengari (61,2%) hjá þátttakendum sem höfðu áður fengið Prevenar 13 og liðverkur var lítillega algengari (16,8%) hjá þátttakendum sem höfðu áður fengið Prevenar 13 og síðan PPSV23.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Hér fyrir neðan er tafla yfir aukaverkanir úr 2. stigs ungbarnarannsóknunum, 3. stigs klínískum rannsóknunum hjá börnum og fullorðnum og reynslu eftir markaðssetningu.

#### *Aukaverkanir í klínískum rannsóknunum*

Þar sem Prevenar 20 inniheldur sömu 13 samtengdu hjúpfjölsykrunga, sem eru sérstækir hver fyrir sína sermisgerð, og sömu hjálparefni bóluefnis og Prevenar 13, hafa aukaverkanir sem þegar eru staðfestar fyrir Prevenar 13 einnig verið skráðar á Prevenar 20. Í töflu 1 koma fram aukaverkanir sem tilkynntar voru í 2. stigs ungbarnarannsóknunum og 3. stigs rannsóknunum hjá börnum og fullorðnum, samkvæmt hæstu tíðni aukaverkunar, staðbundinna viðbragða eða altækra aukaverkana, eftir bólusetningu hjá öllum hópum sem fengu Prevenar 20 eða hjá samþættu gagnasetti. Gögnin úr klínískum ungbarnarannsóknunum endurspeglar niðurstöður fyrir Prevenar 20 gefið samhliða öðrum hefðbundnum bólusetningum barna.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum, algengustu og alvarlegustu aukaverkanir eru taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á Prevenar 20**

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni			
		Ungbörn/börn/unglingar		Fullorðnir	
		6 vikna til yngri en 5 ára	5 ára til yngri en 18 ára		
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bjúgur í andliti, mæði, berkjubólga	Mjög sjaldgæfar <sup>a</sup>	-	Sjaldgæfar	
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	Mjög algengar <sup>a</sup>	Mjög algengar <sup>a</sup>	
Geðræn vandamál	Pirringur	Mjög algengar	Mjög algengar <sup>a</sup>	-	
	Grátur	Sjaldgæfar <sup>a</sup>	-	-	
Taugakerfi	Svefnhöfði/aukinn svefn	Mjög algengar	Mjög algengar <sup>a</sup>	-	
	Flog (m.a. hitakrampi)	Sjaldgæfar	-	-	
	Máttleysi með lítilli svörun við áreiti	Mjög sjaldgæfar <sup>a</sup>	-	-	
	Órólegur svefn/minni svefn	Mjög algengar <sup>a</sup>	Mjög algengar <sup>a</sup>	-	
	Höfuðverkur	-	Mjög algengar	Mjög algengar	
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar	Algengar <sup>a</sup>	Sjaldgæfar <sup>b</sup>	
	Ógleði	-	-	Sjaldgæfar	
	Uppköst	Algengar	Algengar <sup>a</sup>	Sjaldgæfar <sup>b</sup>	
Húð og undirhúð	Útbrot	Algengar	Algengar <sup>a</sup>	Sjaldgæfar <sup>b</sup>	
	Ofnæmisbjúgur	-	-	Sjaldgæfar	
	Ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	-	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	-	Mjög algengar	Mjög algengar	
	Liðverkir	-	Algengar	Mjög algengar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti (sótthiti)	Mjög algengar	Sjaldgæfar	Algengar	
	Hiti hærra en 38,9 °C	Algengar	-	-	
	Þreyta	-	Mjög algengar	Mjög algengar	
	Roði á stungustað	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar <sup>b</sup>	
	Herslismyndun/þroti á stungustað	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar <sup>b</sup>	
	Roði á stungustað eða herslismyndun/þroti (> 2,0-7,0 cm)	Mjög algengar (eftir smábarnaskammt og hjá eldri börnum [2 til < 5 ára])	-	-	-
		Algengar (eftir bólusetningaráætlun ungbarna)	-	-	-
	Roði á stungustað eða herslismyndun/þroti (> 7,0 cm)	Sjaldgæfar	-	-	
	Verkur/eymsli á stungustað	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar	
Verkur/eymsli á stungustað sem veldur takmarkaðri hreyfigetu í útlím	Algengar	Algengar	Mjög algengar <sup>a</sup>		

**Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á Prevenar 20**

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni		
		Ungbörn/börn/unglingar		Fullorðnir
		6 vikna til yngri en 5 ára	5 ára til yngri en 18 ára	
	Kláði á stungustað	-	-	Sjaldgæfar
	Eitlakvilli	-	-	Sjaldgæfar
	Ofsakláði á stungustað	-	-	Sjaldgæfar
	Hrollur	-	-	Sjaldgæfar <sup>b</sup>
	Ofnæmi á stungustað	Mjög sjaldgæfar <sup>c</sup>	-	-

- a. Þessar tíðnir eru byggðar á aukaverkunum sem voru tilkynntar í klínískum rannsóknum með Prevenar 13 þar sem þessar aukaverkanir voru ekki tilkynnar í ungbarnarannsóknum með Prevenar 20 (2. og 3. stigs), rannsóknum hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára og fullorðnum 18 ára og eldri (3. stigs) og því er tíðni þeirra ekki þekkt.
- b. Aukaverkun sem var tilkynnt í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með Prevenar 13 með tíðni mjög algengar ( $\geq 1/10$ ).
- c. Aukaverkun sem var ekki tilkynnt með Prevenar 13, þótt tilkynnt hafi verið um ofsakláða á stungustað, kláða á stungustað og húðbólgu á stungustað eftir markaðssetningu Prevenar 13.

### Öryggi við samhliðagjöf bóluefnis hjá fullorðnum

Þegar Prevenar 20 var gefið fullorðnum  $\geq 65$  ára ásamt þriðja (örvunar) skammti COVID-19 mRNA bóluefnis (með kynnisbreytingum), þoldist það almennt líkt og þegar COVID-19 mRNA bóluefnið (með kynnisbreytingum) var gefið eitt og sér. Nokkur munur var á öryggissniði samanborið við gjöf Prevenar 20 eingöngu. Í 3. stigs rannsókninni B7471026 (rannsókn 1026) var greint frá sótthita (13,0%) og hrolli (26,5%) sem „mjög algengt“ við samhliðagjöf. Einnig var tilkynnt um eitt tilfelli sundls (0,5%) hjá hópnum sem fékk bóluefnin saman.

### Aukaverkanir eftir markaðssetningu

Í töflu 2 eru aukaverkanir sem var tilkynnt um eftir markaðssetningu Prevenar 13 hjá börnum og fullorðnum sem gætu einnig komið fyrir með Prevenar 20. Reynsla á öryggi eftir markaðssetningu Prevenar 13 á við um Prevenar 20 vegna þess að Prevenar 20 inniheldur alla sömu þætti (samtengdar fjölsýkrur og hjálparefni) og Prevenar 13. Þessar aukaverkanir koma í gegnum aukaverkanatilkynningar frá þýði sem er óþekkt að stærð. Þess vegna er ekki hægt að áætla með vissu tíðni þeirra eða staðfesta orsakasamhengi allra atvikanna við útsetningu fyrir bóluefninu.

**Tafla 2. Aukaverkanir Prevenar 13 eftir markaðssetningu**

Flokkun eftir líffærakerfum	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Staðbundinn eitlakvilli nálægt stungustað
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmis-/bráðaofnæmislík viðbrögð, þ.m.t. lost
Húð og undirhúð	Ofnæmisjúgur, regnbogaroðasótt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Húðbólga á stungustað, ofsakláði á stungustað, kláði á stungustað

Tilvik sem voru tilkynnt eftir markaðssetningu Prevenar 13; því er ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi Prevenar 20 gögnum og er hún ekki þekkt.

### Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa í rannsóknum með Prevenar 13

Þátttakendur á aldrinum 6 til < 18 ára með HIV-sýkingu eru með svipaða tíðni af aukaverkunum og í töflu 1, nema sótthiti (11% til 19%), liðverkir (24% til 42%) og uppköst (8% til 18%) sem voru mjög algengar aukaverkanir. Þátttakendur  $\geq 18$  ára með HIV-sýkingu eru með svipaða tíðni af aukaverkunum í töflu 1, nema sótthiti (5% til 18%) og uppköst (8% til 12%) sem voru mjög algengar aukaverkanir og ógleði (< 1% til 3%) sem var algeng aukaverkun.

Þátttakendur á aldrinum 2 til < 18 ára sem höfðu gengist undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eru með svipaða tíðni af aukaverkunum og í töflu 1, nema verkur á stungustað sem veldur takmarkaðri hreyfigetu í útlím (5% til 15%), uppköst (6% til 21%), niðurgangur (15% til 32%) og liðverkir (25% til 32%) sem voru mjög algengar aukaverkanir. Þátttakendur ≥ 18 ára sem höfðu gengist undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eru með svipaða tíðni af aukaverkunum í töflu 1, nema sótthiti (4% til 15%), uppköst (6% til 21%) og niðurgangur (25% til 36%) sem voru mjög algengar aukaverkanir.

Þátttakendur á aldrinum 6 til < 18 ára með sigðkornasjúkdóm eru með svipaða tíðni af aukaverkunum og í töflu 1, nema verkur á stungustað sem veldur takmarkaðri hreyfigetu í útlím (11% til 16%), sótthiti (21% til 22%), uppköst (13% til 15%), niðurgangur (13% til 25%) og liðverkir (40% til 45%) sem voru mjög algengar aukaverkanir.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Ofskömmun Prevenar 20 er ekki líkleg vegna þess að það er í áfylltri sprautu.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: bóluefni, pneumókokkabóluefni; ATC-flokkur: J07AL02

#### Verkunarháttur

Prevenar 20 inniheldur 20 pneumókokka hjúpfjölsykrur sem eru allar samtengdar CRM<sub>197</sub> burðarpróteini, sem breytir ónæmissvari við fjölsykrunni úr svari óháð T-frumum í svar sem er háð T-frumum. Svar háð T-frumum leiðir til betra mótefnasvars og virkjunar mótefna (sem tengjast opsonun, agnaáti og drápi á pneumókokkum) til varnar gegn pneumókokkasjúkdómum, svo og myndunar minnis B-frumna, sem vekur ónæmisminnisviðbragð (örvunarviðbragð) við endurtekna útsetningu fyrir bakteríunni.

Hægt er að ákvarða ónæmissvörun hjá börnum og fullorðnum eftir eðlilega útsetningu fyrir *Streptococcus pneumoniae* eða eftir bólusetningu gegn pneumókokkum með því að mæla immúnóglóbúlín G (IgG) svörun eða opsonín-miðlað agnaát (OPA). OPA stendur fyrir virk mótefni og er talið mikilvægur staðgengilsmælikvarði fyrir vernd gegn pneumókokkasjúkdómum hjá fullorðnum. Hjá börnum eru notuð mörg viðmið ónæmingargetu við klínískt mat á samtengdum pneumókokkabóluefnum, m.a. hlutfall bólusettra barna sem nær IgG mótefnastyrk fyrir hverja sermisgerð sem samsvarar 0,35 µg/ml sem notast við ensímtengt ónæmisdrægt próf (ELISA-próf) Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) eða jafngild prófunargildi. Ónæmissvörun fyrir hverja sermisgerð sem samsvarar einstaklingsbundinni vörn gegn pneumókokkasjúkdómi hefur ekki verið skilgreind með skýrum hætti.

#### Klínísk verkun

Engar rannsóknir á verkun hafa verið gerðar á Prevenar 20.

## Ónæmingargeta

### *Klínískar rannsóknir á Prevenar 20 hjá ungbörnum, börnum og unglingum*

Ónæmingargeta var metin eftir tíðni IgG svörunar fyrir hverja sermisgerð (hlutfall þátttakenda sem uppfyllti IgG styrk  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  fyrir hverja sermisgerð eða jafngildi fyrir þessa prófun) og margfeldismeðaltalsþéttni IgG (GMC gildi) 1 mánuði eftir grunnbólusetningu og 1 mánuði eftir smábarnaskammtinn. OPA margfeldismeðaltalstítrar (GMT gildi) voru einnig mæld 1 mánuði eftir grunnbólusetningu og eftir smábarnaskammtinn. Fyrirfram skilgreindur IgG styrkur sem samsvarar 0,35  $\mu\text{g/ml}$  samkvæmt ELISA-prófi WHO (eða jafngild prófunargildi) á eingöngu við um þýðið og ekki er hægt að nota hann til að segja fyrir um einstaklingsbundna vernd eða vernd fyrir hverja sermisgerð gegn ífarandi sýkingum af völdum pneumókokka. Engin samsvarandi vernd er til gegni pneumókokkum og bráðri miðeyrabólgu.

Gerðar voru tvær 3. stigs klínískar rannsóknir (rannsókn 1011, rannsókn 1012) og ein 2. stigs rannsókn (rannsókn 1003) til að meta ónæmingargetu Prevenar 20 í 3-skammta eða 4-skammta áætlun hjá ungbörnum. Gerð var ein 3. stigs rannsókn (rannsókn 1014) hjá börnum á aldrinum 15 mánaða til yngri en 18 ára til að meta einn skammt af Prevenar 20.

### *Ónæmissvörun eftir 3 og 4 skammta í 4-skammta bólusetningaráætlun ungbarna*

Í rannsókn 1011, sem fór fram í Bandaríkjunum og Púertó Ríkó, var 1.991 heilbrigðu ungbarni frá 2 mánaða aldri ( $\geq 42$  til  $\leq 98$  daga) við skráningu og fæddu eftir  $> 36$  vikna meðgöngu, slembiraðað (1:1) og bólusett með annaðhvort Prevenar 20 eða Prevenar 13 við u.þ.b. 2, 4, 6 og 12 til 15 mánaða aldur. Þátttakendur fengu einnig aðrar bólusetningar barna, m.a. samsett bóluefni gegn barnaveiki, stíflkrampa, kighósta (frumulaus), lifrabólgu B (rDNA), mænusótt (óvirkt) og *Haemophilus influenzae* gerð b samtengt bóluefni (frásogað) með öllum 3 skömmtunum, og samsett bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og gegn hlaupabólu með smábarnaskammtinum. Samhliðagjöf bóluefna gegn rótaveiru og influensu var leyfð í rannsókninni.

Einum mánuði eftir þriðja ungbarnaskammtinn var verkun ekki lakari fyrir mismun á hlutfalli þátttakenda með fyrirfram skilgreinda IgG styrki fyrir tiltekna sermisgerð (með 10% viðmið fyrir ekki lakari verkun) fyrir 9 af 13 samsvarandi sermisgerðum og náðist ekki fyrir 4 sermisgerðir (sermisgerðir 3, 4, 9V og 23F) (tafla 3). Sex af 7 sermisgerðum til viðbótar náðu einnig viðmiði fyrir ekki lakari verkun borið saman við lægstu niðurstöðu fyrir sermisgerð bóluefnis hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 (fyrir utan sermisgerð 3); sermisgerð 12F náði ekki tölfræðilegu viðmiði fyrir ekki lakari verkun. IgG GMC gildi 1 mánuði eftir 3. skammt Prevenar 20 voru ekki lakari (með 0,5 viðmið fyrir ekki lakari verkun IgG GMR hlutfall) en hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 fyrir allar 13 samsvarandi sermisgerðir. Viðmiði um ekki lakari verkun var einnig náð fyrir 7 sermisgerðir til viðbótar með lægsta IgG GMC gildi (fyrir utan sermisgerð 3) meðal sermisgerða bóluefnis hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 (tafla 3).

Mótefnastyrkur fyrir allar 7 sermisgerðir til viðbótar var umtalsvert hærri en samansvarandi sermisgerð hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 (tafla 3 og 4).

Einum mánuði eftir smábarnaskammtinn náðist ekki lakari verkun fyrir IgG GMC gildi (með 0,5 viðmiði fyrir ekki lakari verkun IgG GMR hlutfall) fyrir allar 13 samsvarandi sermisgerðir. Viðmiðið ekki lakari verkun náðist einnig fyrir sermisgerðinar 7 til viðbótar við lægsta IgG GMC gildi (fyrir utan sermisgerð 3) fyrir sermisgerðir bóluefnisins hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 (tafla 4). Þótt ekki lakari verkun hafi ekki verið formlega rannsökuð fyrir þennan endapunkt var mismunur sem kom fram (Prevenar 20 – Prevenar 13) í hlutfalli þátttakenda með fyrirfram skilgreindan sermissértækan styrk IgG 1 mánuði eftir fjórða skammtinn meiri en -10% fyrir allar 13 samsvarandi sermisgerðir nema sermisgerð 3 (-16,4%, CI -21,0%; -11,8%). Fyrir 7 sermisgerðir til viðbótar var mismunur sem kom fram í hlutfalli þátttakenda með fyrirfram skilgreindan sermissértækan styrk IgG 1 mánuði eftir fjórða skammtinn á bilinu frá -11,5% (sermisgerð 12F) til 1,8% (sermissgerðir 15B, 22F og 33F) (tafla 4).

**Tafla 3. Hlutfall þátttakenda með fyrirfram skilgreindan pneumókokka IgG styrk og pneumókokka IgG GMC gildi ( $\mu\text{g/ml}$ ) einum mánuði eftir 3. skammt í 4-skammta áætlun, rannsókn 1011<sup>a</sup>**

	Hlutfall þátttakenda með fyrirfram skilgreindan IgG styrk <sup>b</sup>			IgG GMC gildi		
	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 831-833	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 801-802	Mismunur (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> )	GMC <sup>e</sup>	GMC <sup>e</sup>	GMR (95% CI <sup>e</sup> )
<b>Sermisgerðir</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>Aðrar sermisgerðir</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 (3,6; 10,2)	1,39	0,91 <sup>g</sup>	1,52 (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)

Skammstafanir: CI = öryggisbil; dLIA = bein ónæmismæling byggð á Luminex; ELISA = ensímtengt ónæmisdrægt próf (ELISA-próf); GMC = margfeldismeðaltalsþéttni; GMR = margfeldismeðaltalshlutfall; IgG = immúnóglóbúlín G; LLOQ = lægri magngreiningarmörk.

Athugið: Ekki lakari verkun (non-inferiority) fyrir sermisgerð var náð ef lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka fyrir hlutfallsmismunarins (Prevenar 20 – Prevenar 13) voru > -10% eða lægri mörk tvíhliða 95% CI fyrir GMR hlutfall (Prevenar 20 miðað við Prevenar 13) voru > 0,5 fyrir þá sermisgerð.

Athugið: Greiningarniðurstöður undir lægri magngreiningarmörkum voru sett  $0,5 \times$  lægri magngreiningarmörk í greiningunni.

- Rannsókn 1011 fór fram í Bandaríkjunum og yfirráðasvæði Púertó Ríkó (NCT04382326).
- Fyrirfram skilgreindur styrkur Prevenar 13 sermisgerða er fenginn úr birtri tengirannsókn (Tan CY, et al. 2018) þar sem notaðar eru niðurstöður eftir grunnbólusetningarskammta hjá ungbörnum, fyrir smábarnaskammta og eftir smábarnaskammta (áætlun með 3 ungbarnaskömmtum og síðan smábarnaskammti) fyrir utan sermisgerð 19A, þar sem notaðar eru niðurstöður eftir grunnbólusetningarskammt hjá ungbörnum eingöngu. Fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar er fyrirfram skilgreindur styrkur fenginn úr samræmismati (klínísk dLIA ónæmismæling til að endurmetat ELISA próf) á gögnum úr 2. stigs rannsókn B7471003, sem einnig notast við áætlun með 3 ungbarnaskömmtum og síðan smábarnaskammti.
- N = fjöldi þátttakenda með gildan IgG styrk.
- Tvíhliða öryggisbil byggt á aðferð Miettinen og Nurminen.
- GMC gildi, GMR hlutfall og samsvarandi tvíhliða öryggisbil voru reiknuð með veldissetningu á meðaltölum og meðaltalsmismun (Prevenar 20 – Prevenar 13) á logaritma styrks og samsvarandi öryggisbils (byggt á Student t dreifingu).
- Fyrir mismun hlutfalls fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar voru IgG niðurstöðurnar úr sermisgerð 23F (Prevenar 13 sermisgerð með lægsta hlutfall fyrir utan sermisgerð 3) hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 notaðar við samanburðinn fyrir ekki lakari verkun. Hlutfall þátttakenda með fyrirfram skilgreindan IgG styrk gegn sermisgerðum 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F og 33F hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 var 1,4%, 1,9%, 1,4%, 0,1%, 1,2%, 1,4% og 1,5%, í sömu röð.
- Fyrir GMR hlutfall fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar voru IgG niðurstöðurnar úr sermisgerð 19A (Prevenar 13 sermisgerð með lægstu GMC gildi fyrir utan sermisgerð 3) hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 notaðar við samanburðinn fyrir ekki lakari verkun (non-inferiority). IgG GMC gildi gegn sermisgerðum 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F og 33F hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 voru 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml og 0,02 µg/ml, í sömu röð.

**Tafla 4. Hlutfall þátttakenda með fyrirfram skilgreindan pneumókokka IgG styrk og pneumókokka IgG GMC gildi (µg/ml) einum mánuði eftir 4. skammt í 4-skammta áætlun, rannsókn 1011<sup>a</sup>**

	Hlutfall þátttakenda með fyrirfram skilgreindan IgG styrk <sup>b</sup>			IgG GMC gildi		
	Prevenar 20 N <sup>c</sup> = 753-755	Prevenar 13 N <sup>c</sup> = 744-745	Mismunur (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> )	GMC <sup>e</sup>	GMC <sup>e</sup>	GMR (95% CI <sup>e</sup> )
<b>Sermisgerðir</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	4,01	5,74	0,70

			(-1,4; 0,6)			(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)
18 C	97,6	97,9	-0,2 (-1,8; 1,3)	3,46	4,69	0,74 (0,67; 0,82)
19 A	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>Aðrar sermisgerðir</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)
10 A	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)
11 A	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)
15 B	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)

Skammstafanir: CI = öryggisbil; dLIA = bein ónæmismæling byggð á Luminex; ELISA = ensimtengt ónæmisdrægt próf (ELISA-próf); GMC = margfeldismeðaltalsþéttni; GMR = margfeldismeðaltalshlutfall; IgG = immúnoglóbúlín G; LLOQ = lægri magngreiningarmörk.

Athugið: Ekki lakari verkun (non-inferiority) fyrir sermisgerð var náð ef lægri lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka fyrir GMR hlutfall (Prevenar 20 miðað við Prevenar 13) voru > 0,5 fyrir þá sermisgerð.

Athugið: Greiningarniðurstöður undir lægri magngreiningarmörkum voru sett 0,5 × lægri magngreiningarmörk í greiningunni.

- Rannsókn 1011 fór fram í Bandaríkjunum og yfirráðasvæði Púertó Ríkó (NCT04382326).
- Fyrirfram skilgreindur styrkur Prevenar 13 sermisgerða er fenginn úr birtri tengirannsókn (Tan CY, et al. 2018) þar sem notaðar eru niðurstöður eftir grunnbólusetningarskammta hjá ungbörnum, fyrir smábarnaskammta og eftir smábarnaskammta (áætlun með 3 ungbarnaskömmtum og síðan smábarnaskammti) fyrir utan sermisgerð 19A, þar sem notaðar eru niðurstöður eftir grunnbólusetningarskammt hjá ungbörnum eingöngu. Fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar er fyrirfram skilgreindur styrkur fenginn úr samræmismati (klínísk dLIA ónæmismæling til að endurmetat ELISA próf) á gögnum úr 2. stigs rannsókn B7471003, sem einnig notast við áætlun með 3 ungbarnaskömmtum og síðan smábarnaskammti.
- N = fjöldi þátttakenda með gildan IgG styrk.
- Tvíhliða öryggisbil byggt á aðferð Miettinen og Nurminen.
- GMC gildi, GMR hlutfall og samsvarandi tvíhliða öryggisbil voru reiknuð með veldissetningu á meðaltölum og meðaltalsmismun (Prevenar 20 – Prevenar 13) á logaritma styrks og samsvarandi öryggisbils (byggt á Student t dreifingu).
- Fyrir mismun hlutfalls fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar voru IgG niðurstöðurnar úr sermisgerð 18C eða 23F (Prevenar 13 sermisgerð með lægsta hlutfall fyrir utan sermisgerð 3) hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 notaðar við samanburðinn. Hlutfall þátttakenda með fyrirfram skilgreindan IgG styrk gegn sermisgerðum 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F og 33F hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 var 4,2%, 2,2%, 3,8%, 0,1%, 3,1%, 1,7% og 2,3%, í sömu röð.



- 
- g. Fyrir GMR hlutfall fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar voru IgG niðurstöðurnar úr sermisgerð 1 (Prevenar 13 sermisgerð með lægstu GMC gildi fyrir utan sermisgerð 3) hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 notaðar við samanburðinn fyrir ekki lakari verkun (non-inferiority). IgG GMC gildi gegn sermisgerðum 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F og 33F hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 voru 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,00 µg/ml og 0,01 µg/ml, í sömu röð.

OPA GMT gildi fyrir 13 samsvarandi sermisgerðir hjá hópnum sem fékk Prevenar 20 voru almennt svipuð og OPA GMT gildi sem sáust hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 1 mánuði eftir þriðja ungbarnaskammtinn og voru örlítið lægri en hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 fyrir flestar sermisgerðir eftir smábarnaskammtinn. Breytileiki er í OPA gögnum vegna smæðar úrtaksins og túlkun á klínísku mikilvægi örlítið lægri OPA GMT gilda er ekki þekkt. OPA GMT gildin sem sáust fyrir sermisgerðirnar 7 til viðbótar voru umtalsvert hærri hjá hópnum sem fékk Prevenar 20 en hjá hópnum sem fékk Prevenar 13. Ónæmissvörun með Prevenar 20 sýnir einnig örvun IgG styrks og margfeldis meðaltala OPA eftir smábarnaskammtinn, sem bendir til ónæmisminnisviðbragðs eftir 3 ungbarnaskammta.

#### *Pneumókokka IgG ónæmissvörun eftir 2 og 3 skammta í 3-skammta bólusetningaráætlun*

Í rannsókn 1012 var 1.204 ungbörnum 2 mánaða ( $\geq 42$  til  $\leq 112$  daga) við skráningu og fædd eftir  $> 36$  vikna meðgöngu slembiraðað (1:1) og þau bólusettd með annað hvort Prevenar 20 eða Prevenar 13. Fyrsti skammturinn var gefinn við skráningu, annar skammturinn u.þ.b. 2 mánuðum síðar og þriðji skammturinn við u.þ.b. 11 til 12 mánaða aldur.

Einum mánuði eftir 2 ungbarnaskammta, voru IgG GMC gildin sem sáust fyrir 9 af 13 samsvarandi sermisgerðum ekki lakari miðað við hjá Prevenar 13 hópnum og 4 af 13 samsvarandi sermisgerðum (6A, 6B, 9V og 23F) náðu ekki tvöföldu tölfræðilegu viðmiði fyrir ekki lakari verkun. Hlutfall þátttakenda með fyrirfram skilgreindan sermissértækan styrk IgG 1 mánuði eftir annan skammtinn af Prevenar 20 fyrir 4 af þeim 13 samsvarandi sermisgerðum var ekki lakara en hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 byggt á 10% viðmiði um ekki lakari verkun; og 9 af samsvarandi sermisgerðum (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C og 23F) náðu ekki tölfræðilegu viðmiði um ekki lakari verkun.

Ónæmissvörun við þeim 7 sermisgerðum til viðbótar eftir gjöf Prevenar 20 var ekki lakari en lægstu IgG GMC gildi hjá sermisgerðunum 13 (sermisgerð 6B) með Prevenar 13. Fyrir 7 sermisgerðir til viðbótar voru hlutföll þátttakenda með fyrirfram skilgreinda IgG styrki 1 mánuði eftir 2. skammtinn af Prevenar 20 fyrir 5 af 7 sermisgerðum til viðbótar ekki með lakari verkun samanborið við sermisgerðir lægsta hlutfall hjá sermisgerðunum 13 (sermisgerð 6B) hjá þeim sem fengu Prevenar 13, sermisgerðir 10A og 12F náðu ekki tölfræðilegu viðmiði fyrir ekki lakari verkun. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna eftir annan skammtinn er ekki þekkt. Auk þess voru IgG GMC gildi fyrir 7 sermisgerðir til viðbótar hærri samanborið við IgG GMC gildi hjá samsvarandi sermisgerðum hjá þeim sem fengu Prevenar 13 eftir tvo ungbarnaskammta. Einum mánuði eftir þriðja skammt (smábarna) voru IgG GMC gildi sem sáust fyrir Prevenar 20 ekki lakari en hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 fyrir 12 af 13 samsvarandi sermisgerðum nema fyrir sermisgerð 6B og allar 7 sermisgerðirnar til viðbótar voru ekki lakari en lægstu IgG GMC gildi hjá hópnum sem fékk Prevenar 13. Auk þess voru IgG GMC gildi fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar hærri samanborið við IgG GMC gildi hjá samsvarandi sermigerðum hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 eftir smábarnaskammtinn.

Virk svörun, mæld með OPA GMT gildi fyrir 13 samsvarandi sermisgerðir 1 mánuði eftir annan ungbarnaskammtinn og 1 mánuði eftir smábarnaskammtinn hjá hópnum sem fékk Prevenar 20 voru almennt svipuð og OPA GMT gildi sem sáust hjá hópnum sem fékk Prevenar 13 fyrir flestar sermisgerðir og OPA GMT gildin sem sáust voru umtalsvert hærri fyrir 7 sermisgerðir til viðbótar á báðum tímapunktum hjá hópnum sem fékk Prevenar 20 en hjá hópnum sem fékk Prevenar 13. Hækkun IgG og OPA mótefnasvörunar eftir gjöf Prevenar 20 eftir skammt 2 þar til eftir skammt 3 sást fyrir allar 20 sermisgerðirnar, m.a. þeim sem náðu ekki viðmiði um ekki lakari verkun, sem bendir til ónæmisminnis.

### *Börn og unglingar á aldrinum 15 mánaða til yngri en 18 ára (rannsókn 1014)*

Í fjölsetra, eins arms rannsókn (rannsókn 1014) voru þátttakendur skráðir í rannsóknina eftir aldurshópum (u.þ.b. 200 þátttakendur í hverjum hópi) til að fá einn skammt af Prevenar 20 eins og lýst er hér fyrir neðan.

### *Börn á aldrinum 15 mánaða til yngri en 24 mánaða sem höfðu áður verið bólusettt með Prevenar 13*

Í aldurshópnum 15 til yngri en 24 mánaða höfðu þátttakendur áður fengið bólusetningu með 3 eða 4 skömmtum af Prevenar 13. Hækkun IgG styrks frá því áður til 1 mánuði eftir gjöf Prevenar 20 sást fyrir allar 20 sermisgerðir bóluefnisins. Hækkun margfeldismeðaltals IgG fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar var á bilinu 27,9 til 1.847,7.

### *Börn á aldrinum 24 mánaða til yngri en 5 ára sem höfðu áður verið bólusettt með Prevenar 13*

Í aldurshópnum 24 mánaða til yngri en 5 ára höfðu þátttakendur áður fengið bólusetningu með 3 eða 4 skömmtum af Prevenar 13. Hækkun IgG styrks frá því áður til 1 mánuði eftir gjöf Prevenar 20 sást fyrir allar 20 sermisgerðir bóluefnisins. Hækkun margfeldismeðaltals IgG fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar var á bilinu 36,6 til 796,2. Fyrir 7 sermisgerðirnar til viðbótar voru 71,2% til 94,6% með  $\geq 4$ -falda hækkun OPA títra.

### *Börn og unglingar á aldrinum 5 ára til yngri en 18 ára sem höfðu ekki áður verið bólusettt eða verið bólusettt með Prevenar 13*

Hjá þátttakendum 5 ára til yngri en 10 ára og 10 ára til yngri en 18 ára, án tillits til fyrri bólusetninga með Prevenar 13, kallaði Prevenar 20 fram öfluga IgG og OPA ónæmissvörun við 20 sermisgerðum bóluefnisins eftir einn skammt hjá þátttakendum 5 ára til yngri en 18 ára. Hækkun margfeldismeðaltals fyrir OPA var á bilinu 11,5 til 499,0 við 7 sermisgerðunum til viðbótar og hækkun OPA GMT gilda kom fram fyrir allar 20 sermisgerðir bóluefnisins.

### *Fyrirburar*

Engar upplýsingar um ónæmingargetu Prevenar 20 hjá fyrirburum liggja fyrir. Byggt á reynslu með Prevenar og Prevenar 13 kalla bóluefnin fram ónæmissvörun hjá fyrirburum þótt hún geti verið minni en hjá fullburða ungbörnum. Öryggi og þolanleiki Prevenar 20 voru metin í 3. stigs rannsókn (rannsókn 1013) hjá 111 fyrirburum fæddum á seinni hluta meðgöngu (ungbörn fædd eftir 34 vikur en styttra en 37 vikna meðgöngualdur) meðal heildarrannsóknarþýðisins. Þátttakendum var slembiraðað í 4-skammta bólusetningaráætlun með annað hvort Prevenar 20 (N=77) eða Prevenar 13 (N=34).

### *Klínískar rannsóknir á Prevenar 20 hjá fullorðnum*

Gerðar voru þrjár 3. stigs klínískar rannsóknir, B7471006, B7471007 og B7471008 (rannsókn 1006, rannsókn 1007 og rannsókn 1008) í Bandaríkjunum og Svíþjóð til að meta ónæmingargetu Prevenar 20 hjá mismunandi aldurshópum fullorðinna, og hjá þátttakendum sem höfðu annað hvort ekki áður fengið bóluefni gegn pneumókokkum eða höfðu áður verið bólusetttir með Prevenar 13, PPSV23 eða báðum bóluefnum.

Þátttakendur í hverri rannsókn voru heilbrigðir eða með starfandi ónæmiskerfi og stöðuga undirliggjandi kvilla, þeirra á meðal langvinnan hjarta- og æðasjúkdóm, langvinnan lungnasjúkdóm, nýrnakvilla, sykursýki, langvinnan lifrarkvilla og áhættuþætti (t.d. reykingar) sem vitað er að auka líkur á alvarlegri lungnabólgu og ífarandi sýkingum af völdum pneumókokka. Í lykilrannsókninni (rannsókn 1007) voru þessir áhættuþættir til staðar hjá 34%, 32% og 26% þátttakenda 60 ára og eldri, 50 til 59 ára og 18 til 49 ára, í sömu röð. Stöðugt ástand var skilgreint sem sjúkdómur sem ekki krafðist mikillar breytingar á meðferð á undanförunum 6 vikum (þ.e. að skipt væri í aðra tegund meðferðar vegna versnandi sjúkdóms) eða innlagðar á sjúkrahús vegna versnandi sjúkdóms innan 12 vikna fyrir gjöf rannsóknarbóluefnisins.

Í hverri rannsókn var ónæmissvörun við Prevenar 20 og samanburðar bóluefnum gegn pneumókokkum mæld með prófun á opsonín-miðluðu agnaáti (OPA). OPA próf mæla virk mótefni gegn *S. pneumoniae*.

*Samanburður á ónæmissvörun við Prevenar 20 og ónæmissvörun við Prevenar 13 og PPSV23*

Í slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn á því að vera ekki lakari, með samanburði á Prevenar 20 og virku bóluefni í Bandaríkjunum og Svíþjóð (lykilrannsókn 1007), voru þátttakendur 18 ára og eldri sem ekki höfðu áður verið bólusettir með bóluefni gegn pneumókokkum skráðir í 1 af 3 rannsóknarhópum á grundvelli aldurs við skráningu (18 til 49, 50 til 59 og  $\geq 60$  ára) og slembiraðað til að fá Prevenar 20 eða samanburðarbóluefni. Þátttakendum 60 ára og eldri var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá Prevenar 20 ( $n = 1.507$ ) og síðan 1 mánuði seinna lyfleysusaltlausn eða Prevenar 13 ( $n = 1.490$ ) og síðan PPSV23 1 mánuði seinna. Þátttakendum 18 til 49 ára og 50 til 59 ára var slembiraðað (í hlutfallinu 3:1); þeir fengu skammt af Prevenar 20 (18 til 49 ára:  $n = 335$ ; 50 til 59 ára:  $n = 334$ ) eða Prevenar 13 (18 til 49 ára:  $n = 112$ ; 50 til 59 ára:  $n = 111$ ).

Margfeldismeðaltöl OPA gilda (OPA GMT) fyrir hverja sermisgerð voru mæld fyrir fyrstu bólusetningu og 1 mánuði eftir hverja bólusetningu. Ónæmissvörun sem var ekki lakari, sem mæld var með OPA GMT gildi 1 mánuði eftir bólusetningu, með Prevenar 20 miðað við samanburðarbóluefni fyrir tiltekna sermisgerð, var staðfest ef lægri mörk tvíhliða 95% CI fyrir GMT hlutfall (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) fyrir viðkomandi sermisgerð voru hærri en 0,5.

Hjá þátttakendum 60 ára og eldri var ónæmissvörun sem kom fram eftir gjöf Prevenar 20 gegn öllum 13 sermisgerðum sem er að finna í báðum bóluefnum ekki síðri en sú ónæmissvörun gegn sömu sermisgerðum sem fram kom eftir gjöf Prevenar 13, 1 mánuði eftir bólusetningu. Almennt sáust tölulega lægri margfeldismeðaltöl títra gegn sömu sermisgerðum eftir gjöf Prevenar 20 en eftir gjöf Prevenar 13 (tafla 5), hins vegar er klínískt mikilvægi þeirra niðurstaðna ekki þekkt.

Ónæmissvörun eftir gjöf Prevenar 20 gegn 6/7 sermisgerðum til viðbótar sem er að finna í Prevenar 20 var ekki lakari þeirri sem fram kom eftir gjöf PPSV23 gegn þessum sömu sermisgerðum 1 mánuði eftir bólusetningu. Svörun við sermisgerð 8 stóðst ekki fyrirfram skilgreint tölfræðilegt viðmið um að vera ekki lakari (þar sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka fyrir GMT hlutfall voru 0,49 í stað  $> 0,50$ ) (tafla 5). Klínískt mikilvægi þessarar athugunar er ekki þekkt. Stuðningsgreiningar fyrir aðra endapunkta fyrir sermisgerð 8 hjá Prevenar 20 hópnum sýndu jákvæðar niðurstöður. Þeirra á meðal er 22,1 föld hækkun margfeldismeðaltals (GMFR) frá því fyrir bólusetningu til 1 mánuði eftir bólusetningu, 77,8% þátttakenda náði  $\geq 4$ -faldri hækkun OPA gilda frá því fyrir bólusetningu til 1 mánuði eftir bólusetningu og 92,9% þátttakenda náði OPA gildum  $\geq$  lægri magngreiningarmörk 1 mánuði eftir bólusetningu.

**Tafla 5. OPA GMT gildi 1 mánuði eftir bólusetningu hjá þátttakendum 60 ára og eldri sem fengu Prevenar 20 samanborið við Prevenar 13 fyrir 13 sömu sermisgerðir og við PPSV23 fyrir hinar 7 viðbótarsermisgerðirnar (rannsókn 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Prevenar 20 (N = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (N = 1.390–1.419)	PPSV23 (N = 1.201–1.319)	Samanburður milli bóluefna	
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT hlutfall <sup>e</sup>	95% CI <sup>e</sup>
<b>Sermisgerð</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	1.165		0,76	0,66; 0,88
6B	1.115	1.341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1.129		0,86	0,77; 0,96

**Tafla 5. OPA GMT gildi 1 mánuði eftir bólusetningu hjá þátttakendum 60 ára og eldri sem fengu Prevenar 20 samanborið við Prevenar 13 fyrir 13 sömu sermisgerðir og við PPSV23 fyrir hinar 7 viðbótarsermisgerðirnar (rannsókn 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Prevenar 20 (N = 1.157–1.430)	Prevenar 13 (N = 1.390–1.419)	PPSV23 (N = 1.201–1.319)	Samanburður milli bóluefna	
				GMT hlutfall <sup>e</sup>	95% CI <sup>e</sup>
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>		
9V	1.456	1.568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1.253	1.482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
<b>Aðrar sermisgerðir</b>					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2.008		1.080	1,86	1,63; 2,12
11A	4.427		2.535	1,75	1,52; 2,01
12F	2.539		1.717	1,48	1,27; 1,72
15B	2.398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3.666		1.846	1,99	1,70; 2,32
33F	5.126		3.721	1,38	1,21; 1,57

Skammstafanir: CI = öryggisbil; GMT = margfeldismeðaltal mótefnastyrks; N = fjöldi þátttakenda;

OPA = opsonín-miðlað agnaát; PPSV23 = pneumokokkafjölsykrubóluefni (23-gilt).

a. Rannsókn 1007 fór fram í Bandaríkjunum og Svíþjóð.

b. Ekki lakari verkun (non-inferiority) fyrir sermisgerð var náð ef lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka GMT hlutfalls (hlutfall Prevenar 20/samanburðarbóluefni) var hærra en 0,5 (tvöfalt viðmið fyrir að vera ekki lakara).

c. Prófníðurstöður undir lægri magngreiningarmörkum voru skráðar sem  $0,5 \times$  lægri magngreiningarmörk í greiningunni.

d. Þýði sem hægt var að meta ónæmissvörun hjá.

e. GMT gildi, GMT hlutföll og tengd tvíhliða öryggismörk voru byggð á greiningu á log-breyttum OPA gildum með aðhvarfslíkani með bóluefnahópi, kyni, reykingastöðu, aldri við bólusetningu í árum og log-breyttum OPA upphafsgildum.

### Ónæmingargeta hjá þátttakendum 18 til 59 ára

Í rannsókn 1007 var þátttakendum 50 til 59 ára og þátttakendum 18 til 49 ára slembiraðað (í hlutföllunum 3:1) til að fá 1 bólusetningu með Prevenar 20 eða Prevenar 13. OPA GMT gildi fyrir mismunandi sermisgerðir voru mæld fyrir bólusetningu og 1 mánuði eftir bólusetningu. Með báðum bóluefnunum sást hærrí ónæmissvörun hjá yngri þátttakendum miðað við þá eldri. Fram fór greining á því hvort Prevenar 20 væri ekki lakara hjá yngri aldurshópnum en hjá þátttakendum 60 til 64 ára fyrir hverja sermisgerð til stuðnings ábendingar hjá fullorðnum 18 til 49 ára og 50 til 59 ára. Ekki lakari verkun var staðfest ef lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka GMT hlutfallsins (Prevenar 20 hjá þátttakendum 18 til 49 ára / 60 til 64 ára og hjá þátttakendum 50 til 59 ára / 60 til 64 ára) fyrir hverja hinna 20 sermisgerða voru  $> 0,5$ . Prevenar 20 kallaði fram ónæmissvörun við öllum 20 sermisgerðum bóluefnisins hjá yngri hópnum tveimur sem var ekki lakari en svörun hjá þátttakendum 60 til 64 ára 1 mánuði eftir bólusetningu (tafla 6).

Þó það hafi ekki verið fyrirhugað sem virkur samanburður fyrir mat á ónæmingargetu í rannsókninni, sýndi lýsandi greining *post hoc* almennt tölulega lægri OPA margfeldismeðaltöl 1 mánuði eftir notkun Prevenar 20 hjá samsvarandi sermisgerðum, samanborið við Prevenar 13 hjá þátttakendum 18 til og með 59 ára, hins vegar er klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna ekki þekkt.

Eins og fram kemur hér fyrir ofan tóku einnig þátt í þessari rannsókn einstaklingar með áhættuþætti. Í öllum aldurshópum sem voru rannsakaðir kom almennt fram tölulega lægri ónæmissvörun hjá þátttakendum með áhættuþætti en hjá þátttakendum sem ekki voru með áhættuþætti. Klínískt mikilvægi þess er ekki þekkt.

**Tafla 6. Samanburður á OPA GMT gildum 1 mánuði eftir gjöf Prevenar 20 hjá þátttakendum 18 til 49 ára eða 50 til 59 ára og hjá þátttakendum 60 til 64 ára (rannsókn 1007)<sup>a,b,c,d</sup>**

	18–49 ára (N = 251–317)	60–64 ára (N = 765–941)	18–49 ára borið saman við 60–64 ára	50–59 ára (N = 266–320)	60–64 ára (N = 765– 941)	50–59 ára borið saman við 60–64 ára
	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT hlutfall <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT <sup>e</sup>	GMT hlutfall <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>
<b>Sermisgerð</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	1.967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3.931	1.023	3,84 (3,06; 4,83)	1.204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4.260	1.250	3,41 (2,73; 4,26)	1.503	1.199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1.873	1.187	1,58 (1,30; 1,91)	1.047	1.173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6.041	1.727	3,50 (2,83; 4,33)	1.726	1.688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1.848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4.460	1.395	3,20 (2,53; 4,04)	1.805	1.355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1.415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1.559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
<b>Aðrar sermisgerðir</b>						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4.157	2.570	1,62 (1,31; 2,00)	2.520	2.437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7.169	5.420	1,32 (1,04; 1,68)	6.417	5.249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5.875	3.075	1,91 (1,51; 2,41)	3.445	3.105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4.601	3.019	1,52 (1,13; 2,05)	3.356	2.874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7.568	4.482	1,69 (1,30; 2,20)	3.808	4.228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7.977	5.693	1,40 (1,10; 1,79)	5.571	5.445	1,02 (0,81; 1,30)

Skammstafanir: CI = öryggisbil; GMT = margfeldismeðaltal mótefnastyrks; N = fjöldi þátttakenda; OPA = opsonín-miðlað agnaát; PPSV23 = pneumókokkafjölsykrubóluefni (23-gilt).

- Rannsókn 1007 fór fram í Bandaríkjunum og Svíþjóð.
- Ekki lakari verkun (non-inferiority) fyrir sermisgerð var náð ef lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka fyrir GMT hlutfall (hlutfall yngri aldurshóps/aldurshópurinn 60 til 64 ára) voru hærra en 0,5 (tvöfalt viðmið fyrir að vera ekki lakara).
- Prófnidurstöður undir lægri magngreiningarmörkum voru skráðar sem  $0,5 \times$  lægri magngreiningarmörk í greiningunni.
- Þýði sem hægt var að meta ónæmissvörun hjá.
- GMT gildi, GMT hlutföll og tengd tvíhliða öryggismörk voru byggð á greiningu á log-breyttum OPA gildum með aðhvarfslíkani með aldurshópi, kyni, reykingastöðu og log-breyttum OPA upphafsgildum. Samanburður á milli þátttakenda 18 til 49 ára og þátttakenda 60 til 64 ára og á milli þátttakenda 50 til 59 ára og þátttakenda 60 til 64 ára var byggður á mismunandi aðhvarfslíkönunum.

### Ónæmingargeta Prevenar 20 hjá fullorðnum sem höfðu áður verið bólusettir með bóluefni gegn pneumókokkum

Í 3. stigs slembiraðaðri, opinni klínískri rannsókn (rannsókn 1006) er lýst ónæmissvörun með Prevenar 20 hjá þátttakendum 65 ára og eldri sem höfðu áður verið bólusettir með PPSV23, með Prevenar 13, eða með Prevenar 13 og síðan fengið PPSV23. Þátttakendur í rannsókninni sem höfðu áður verið bólusettir með Prevenar 13 (Prevenar 13 eingöngu eða síðan með PPSV23) voru skráðir í Bandaríkjunum en þátttakendur sem höfðu áður verið bólusettir með PPSV23 eingöngu voru einnig skráðir í Svíþjóð (35,5% voru í þeim flokki).

Prevenar 20 kallaði fram ónæmissvörun við öllum 20 sermisgerðum bóluefnisins hjá þátttakendum 65 ára og eldri sem höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumókokkum (tafla 7). Ónæmissvörun var minni hjá þátttakendum í báðum hópunum sem höfðu áður verið bólusettir með PPSV23.

**Tafla 7. Pneumókokka OPA GMT gildi fyrir og 1 mánuði eftir bólusetningu með Prevenar 20 hjá þátttakendum 65 ára og eldri sem höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumókokkum (rannsókn 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Áður fengið PPSV23 eingöngu		Áður fengið Prevenar 13 eingöngu		Áður fengið Prevenar 13 og PPSV23	
	Fyrir bólusetningu (N = 208–247)	Eftir bólusetningu (N = 216–246)	Fyrir bólusetningu (N = 210–243)	Eftir bólusetningu (N = 201–243)	Fyrir bólusetningu (N = 106–121)	Eftir bólusetningu (N = 102–121)
	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>
<b>Sermisgerð</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)	1.081 (880; 1327)	161 (116; 224)	1.085 (797; 1478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1.159 (951; 1414)	259 (191; 352)	1.033 (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)	1.085 (893; 1.318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)

**Tafla 7. Pneumókokka OPA GMT gildi fyrir og 1 mánuði eftir bólusetningu með Prevenar 20 hjá þátttakendum 65 ára og eldri sem höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumókokkum (rannsókn 1006)<sup>a,b,c,d</sup>**

	Áður fengið PPSV23 eingöngu		Áður fengið Prevenar 13 eingöngu		Áður fengið Prevenar 13 og PPSV23	
	Fyrir bólusetningu (N = 208–247)	Eftir bólusetningu (N = 216–246)	Fyrir bólusetningu (N = 210–243)	Eftir bólusetningu (N = 201–243)	Fyrir bólusetningu (N = 106–121)	Eftir bólusetningu (N = 102–121)
	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>	GMT (95% CI) <sup>e</sup>
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>Aðrar sermisgerðir</b>						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1.012 (807; 1.270)	141 (113; 177)	2.005 (1.586; 2.536)	400 (281; 568)	1.580 (1.176; 2.124)
11A	510 (396; 656)	1.473 (1.192; 1.820)	269 (211; 343)	1.908 (1.541; 2.362)	550 (386; 785)	1.567 (1.141; 2.151)
12F	147 (112; 193)	1.054 (822; 1.353)	53 (43; 65)	1.763 (1.372; 2.267)	368 (236; 573)	1.401 (1.002; 1.960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1.480 (1.093; 2.003)	190 (124; 291)	1.067 (721; 1.578)
22F	167 (122; 230)	1.773 (1.355; 2.320)	60 (45; 82)	4.157 (3.244; 5.326)	286 (180; 456)	2.718 (1.978; 3.733)
33F	1.129 (936; 1.362)	2.026 (1.684; 2.437)	606 (507; 723)	3.175 (2.579; 3.908)	1.353 (1.037; 1.765)	2.183 (1.639; 2.908)

Skammstafanir: CI = öryggisbil; GMT = margfeldismeðaltal mótefnastyrks; N = fjöldi þátttakenda; OPA = opsonín-miðlað agnaát; PPSV23 = pneumókokkafjölsykrubóluefni (23-gilt).

a. Rannsókn 1006 fór fram í Bandaríkjunum og Svíþjóð.

b. Prófnidurstöður undir lægri magngreiningarmörkum voru skráðar sem 0,5 × lægri magngreiningarmörk í greiningunni.

c. Þýði sem hægt var að meta ónæmissvörum hjá.

d. Opín gjöf Prevenar 20.

e. Tvíhliða öryggisbil byggð á Student t dreifingunni.

### Ónæmissvörum hjá sérstökum sjúklingahópum

Einstaklingar með neðangreinda sjúkdóma eru í aukinni hættu á að fá pneumókokkasjúkdóma.

Rannsóknir hjá einstaklingum með sigðkornasjúkdóm, HIV-sýkingu eða sem hafa gengist undir mergígræðslu hafa ekki verið gerðar með Prevenar 20.

Reynsla úr klínískum rannsóknum með Prevenar 13 (samtengt bóluefni gegn pneumókokkum sem samanstendur af 13 samtengdum fjölsykrum sem einnig er að finna í Prevenar 20) liggur fyrir hjá fullorðnum og börnum sem eru í aukinni hættu á að fá pneumókokkasýkingar, þ.m.t. ónæmisbæld börn og fullorðnir með HIV-sýkingu eða sem hafa gengist undir mergígræðslu og börn með sigðkornasjúkdóm.

Ónæmissvar var minna eftir notkun Prevenar 20 en eftir notkun Prevenar 13 hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með stöðuga langvinna sjúkdóma sem ekki bæla ónæmiskerfið, í öllum aldurshópum sem voru rannsakaðir, þrátt fyrir að uppfylla fyrirfram skilgreind mörk um að vera ekki lakara. Klínískt mikilvægi þess er ekki þekkt.

## *Sigðkornasjúkdómur*

Opin eins arms rannsókn með 2 skammta af Prevenar 13 sem voru gefnir með 6 mánaða millibili fór fram með 158 börn og unglinga 6 til < 18 ára með sigðkornasjúkdóm sem höfðu áður fengið bólusetningu með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumókokkafjölsykrubóluefni minnst 6 mánuðum fyrir skráningu. Eftir fyrstu bólusetninguna var ónæmissvörun við Prevenar 13 mótefnastyrkur mældur bæði með IgG GMC gildum og OPA GMT gildum sem voru tölfræðilega hærri samanborið við styrki fyrir bólusetningu. Eftir seinni skammtinn var ónæmissvörun svipuð og eftir fyrsta skammtinn. Einu ári eftir seinni skammtinn var mótefnastyrkur mældur bæði með IgG GMC gildum og OPA GMT gildum hærri en styrkurinn fyrir fyrsta skammt Prevenar 13, fyrir utan IgG GMC gildi fyrir sermisgerðir 3 og 5 sem voru tölulega svipuð.

## *HIV-sýking*

### *Börn og fullorðnir sem hafa ekki verið bólusettir með bóluefni gegn pneumókokkum áður*

Í rannsókn 6115A1-3002 (B1851021) voru 151 þátttakandi á aldrinum 6 til < 18 ára og 152 þátttakendur  $\geq 18$  ára með HIV-sýkingu ( $CD4 \geq 200$  frumur/ $\mu$ l, veiruálag < 50.000 eintök/ml og án sjúkdóma sem tengdust alnæmisheilkenni [AIDS]) sem ekki höfðu áður verið bólusettir með bóluefni gegn pneumókokkum, teknir inn í rannsóknina og fengu 3 skammta af Prevenar 13. Í samræmi við almennar ráðleggingar var síðan gefinn stakur skammtur af PPSV23. Bóluefnin voru gefin með 1 mánaða millibili. Ónæmissvörun var metin hjá 128 til 133 matshæfum þátttakendum á aldrinum 6 til < 18 ára og hjá 131 til 137 matshæfum þátttakendum  $\geq 18$  ára u.þ.b. 1 mánuði eftir hvern skammt af bóluefninu. Eftir fyrsta skammt framkallaði Prevenar 13 mótefnamagn, sem var mælt sem IgGGMC gildi og sem OPA GMT gildi, sem voru tölfræðilega marktækt hærri í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan og þriðja skammt af Prevenar 13 var ónæmissvörunin svipuð eða hærri en svörunin eftir fyrsta skammtinn.

### *Fullorðnir sem hafa áður verið bólusettir með PPSV23*

Í rannsókn 6115A1-3017 (B1851028) var ónæmissvörun metin hjá 329 HIV-sýktum þátttakendum  $\geq 18$  ára ( $CD4+ T$ -frumufjöldi  $\geq 200$  frumur/ $\mu$ l og veiruálag < 50.000 eintök/ml) sem höfðu áður verið bólusettir með PPSV23 sem var gefið a.m.k. 6 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina. Þátttakendur fengu 3 skammta af Prevenar 13: við skráningu, 6 mánuðum og 12 mánuðum eftir fyrsta skammtinn af Prevenar 13. Eftir fyrstu bólusetninguna framkallaði Prevenar 13 mótefnamagn sem var mælt sem IgG GMC gildi og OPA GMT gildi sem voru tölfræðilega marktækt hærri í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan og þriðja skammt af Prevenar 13 var ónæmissvörunin sambærileg eða hærri en svörunin eftir fyrsta skammtinn. Þátttakendur sem höfðu áður fengið 2 eða fleiri skammta af PPSV23 sýndu svipaða svörun og þátttakendur sem höfðu áður fengið stakan skammt.

### *Blóðmyndandi stofnfrumuigræðsla (HSCT)*

Í rannsókn 6115A1-3003 (B1851022) voru 61 þátttakandi á aldrinum 2 til < 18 ára og 190 þátttakendur  $\geq 18$  ára, sem gangast undir ósamgena, blóðmyndandi stofnfrumuigræðslu, teknir inn í rannsóknina og fengu 3 skammta af Prevenar 13 með a.m.k. 1 mánaða bili á milli skammta. Fyrsti skammturinn var gefinn 3 til 6 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuigræðslu. Gefinn var fjórði skammturinn (örvunarskammtur) 6 mánuðum eftir þriðja skammtinn. Í samræmi við almennar ráðleggingar var gefinn stakur skammtur af PPSV23 1 mánuði eftir fjórða skammtinn af Prevenar 13. Ónæmissvörun, sem mæld var með IgG margfeldismedaltalsþéttni, var metin hjá 41 til 52 matshæfum þátttakendum á aldrinum 2 til < 18 ára og hjá 127 til 159 matshæfum þátttakendum  $\geq 18$  ára u.þ.b. 1 mánuði eftir bólusetningu. Prevenar 13 framkallaði hækun mótefnamagns eftir hvern skammt. Ónæmissvörun eftir fjórða skammt af Prevenar 13 hækkaði marktækt fyrir allar sermisgerðir samanborið við svörun eftir þriðja skammt fyrir utan sermisgerð 3 hjá aldurshópnum 2 til < 18 ára. Á heildina litið voru þátttakendur á aldrinum 2 til < 18 ára almennt með hærri ónæmissvörun fyrir hverja sermisgerð samanborið við þá sem voru  $\geq 18$  ára.

Rannsóknin sýndi að 4 skammtar af Prevenar 13 framkölluðu sermisþéttni IgG sem var svipuð og af stökum skammti hjá heilbrigðum þátttakendum í sama aldurshópi.



## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Prevenar 20 hjá einum eða fleiri undirhópum barna til að koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum *Streptococcus pneumoniae* (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### *Ífarandi sýking af völdum pneumókokka*

Virgni Prevenar 13 bóluefnis gegn bóluefnissermisgerð ífarandi sýkingar af völdum pneumókokka var metin í SpIDnet rannsókninni, fjölþjóðlegt styrkt eftirlitsverkefni með ífarandi sýkingum af völdum pneumókokka í Evrópu. Byggt á gögnum á 6 ára tímabili (2012-2018) frá 10 rannsóknarsetrum í 7 Evrópulöndum með Prevenar 13, var notagildi gegn ífarandi sýkingu af völdum pneumókokka af völdum sermisgerða í bóluefninu hjá börnum < 5 ára 84,2% (95% CI, 79,0-88,1) og 88,7% (95% CI, 81,7-92,7) hjá börnum sem fengu ≥ 1 Prevenar 13 skammt og fulla bólusetningaráætlun, í sömu röð.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Á ekki við.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Succinic sýra  
Pólýsorbit 80  
Vatn fyrir stungulyf

Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu bóluefni saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C til 8°C). Áfylltar sprautur skal geyma láréttar í kæli til að lágmarka tímann sem tekur að endurblanda dreifuna.

Má ekki frjósa. Farga skal bóluefninu ef það hefur frosið.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota bóluefni strax eftir að það er tekið úr kæli.

Upplýsingar um stöðugleika benda til þess að bóluefnið sé stöðugt í 96 klst. þegar það er geymt við hitastig frá 8°C til 25°C eða í 72 klst. þegar það er geymt við hitastig frá 0°C til 2°C. Eftir þann tíma

skal nota Prevenar 20 eða farga því. Þessar upplýsingar eru ætlaðar til leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eingöngu ef tímabundin frávik verða á hitastigi.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

0,5 ml stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með loki (ísópren/brómóbútýl-gervigúmmi) og stimpiltappa (klóróbútýlgúmmi).

Pakkningastærðir með 1, 10 og 50 áfylltum sprautum, með eða án nálar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

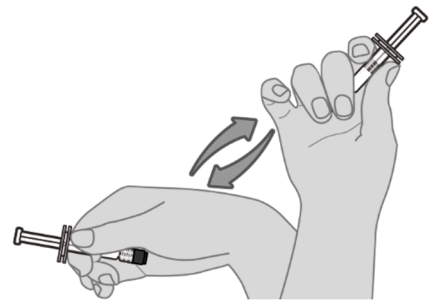
## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Við geymslu geta sést hvít útfelling og gegnsær vökvi sem flýtur ofan á í áfylltu sprautunni sem inniheldur dreifuna. Áfylltar sprautur skal geyma láréttar í kæli til að lágmarka tímann sem tekur að endurblanda dreifuna.

### Lyfjagjöf undirbúin

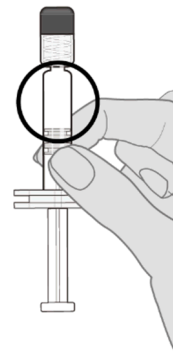
#### 1. skref. Endurblöndun dreifunnar

Haldið á áfylltu sprautunni í láréttri stöðu milli þumals og vísifingurs og hristið kröftuglega þar til innihald sprautunnar er einsleit hvít dreifa. Ekki má nota bóluefnið ef ekki er hægt að hrista upp í því.



#### 2. skref. Skoðun

Skoðið bóluefnið með tilliti til agna og litabreytinga fyrir lyfjagjöf. Notið ekki ef stórar agnir eða litabreytingar sjást. Ef bóluefnið er ekki einsleit hvít dreifa skal endurtaka 1. og 2. skref.



#### 3. skref. Takið sprautulokið af

Takið sprautulokið af Luer lock millistykkinu með því að snúa lokinu hægt rangsælis meðan haldið er í Luer lock millistykkið.



Athugið: Þess skal gætt að þrýsta ekki á útdregnu stimpilstöngina þegar sprautulokið er tekið af.

#### 4. skref. Festið sæfða nál á sprautuna

Festið nál sem hentar fyrir gjöf í vöðva á áfylltu sprautuna með því að halda í Luer lock millistykkið og snúa nálinni réttisælis.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegs virks efnis

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Írland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

• **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### • Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
1. Til að rannsaka frekar klínískt notagildi Prevenar 20 til langs tíma til virkrar ónæmingar, til að koma í veg fyrir lungnabólgu af völdum <i>Streptococcus pneumoniae</i> , skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn B7471015, sem gerð er í mörgum löndum, 4. stigs rannsókn með samanburði við neikvæða einstaklinga (Test-Negative design) til að meta klínískt notagildi Prevenar 20 gegn lungnabólgu af völdum stofna sem eru í bóluefninu, sem dreifist með samfélagssmiti og staðfest er með myndgreiningu, hjá fullorðnum einstaklingum $\geq 65$ ára	Skýrsla klínísku rannsóknarinnar (CSR) 31/12/2027
2. Til að rannsaka frekar klínískt notagildi Prevenar 20 til langs tíma til virkrar ónæmingar, til að koma í veg fyrir lungnabólgu af völdum <i>Streptococcus pneumoniae</i> , skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram sértækar Evrópskar greiningarniðurstöður rannsóknar B7471015, 4. stigs rannsókn með samanburði við neikvæða einstaklinga (Test-Negative design) til að meta klínískt notagildi Prevenar 20 gegn gegn lungnabólgu af völdum stofna sem eru í bóluefninu, sem dreifist með samfélagssmiti og staðfest er með myndgreiningu, hjá fullorðnum einstaklingum $\geq 65$ ára.	Skýrsla klínísku rannsóknarinnar (CSR) 31/12/2027
3. Til að rannsaka frekar klínískt notagildi Prevenar 20 til langs tíma til virkrar ónæmingar, til að koma í veg fyrir ífarandi sjúkdóm af völdum <i>Streptococcus pneumoniae</i> , skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr 4. stigs áhorfsrannsókn við raunaðstæður, sem gerð er til að meta klínískt notagildi Prevenar 20 gegn ífarandi pneumókokkasjúkdómi af völdum stofna sem eru í bóluefninu í Evrópu, samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	Skýrsla klínísku rannsóknarinnar (CSR) 31/12/2027

CSR: Clinical Study Report

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

**Pakkning með 1, 10 og 50 áfylltum sprautum, með eða án nálar – MEÐ BLUE BOX**

## 1. HEITI LYFS

Prevenar 20 stungulyf, dreifa  
samtengt pneumókokkafjölsykrubóluefni (20-gilt, aðsogað)

## 2. VIRK(T) EFNI

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 2,2 µg af fjölsykrum fyrir sermisgerðir 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4,4 µg fyrir sermisgerð 6B samtengt CRM<sub>197</sub> burðarpróteini, aðsogað á álfosfat.

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 0,125 mg ál.

## 3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, succinic sýra, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

## 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

1 stakskammta (0,5 ml) áfyllt sprauta með lausri nál

1 stakskammta (0,5 ml) áfyllt sprauta án nálar

10 stakskammta (0,5 ml) áfylltar sprautur með lausum nálum

10 stakskammta (0,5 ml) áfylltar sprautur án nála

50 stakskammta (0,5 ml) áfylltar sprautur með lausum nálum

50 stakskammta (0,5 ml) áfylltar sprautur án nála

## 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aðeins til notkunar í vöðva.

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

## 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

## 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Mælt er með að geyma sprauturnar láréttar.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1612/001 – pakkning með 1 án nálar  
EU/1/21/1612/002 – pakkning með 1 með lausri nál  
EU/1/21/1612/003 – pakkning með 10 án nála  
EU/1/21/1612/004 – pakkning með 10 með lausum nálum  
EU/1/21/1612/005 – pakkning með 50 án nála  
EU/1/21/1612/006 – pakkning með 50 með lausum nálum

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

Áfylltar sprautur

**1. HEITI LYFS**

Prevenar 20 stungulyf, dreifa  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Hristið vel fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 skammtur (0,5 ml)

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Prevenar 20 stungulyf, dreifa samtengt pneumókokkfjölsykrubóluefni (20-gilt, aðsogað)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað handa þér eða barninu til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Prevenar 20 og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið fáið Prevenar 20
3. Hvernig gefa á Prevenar 20
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Prevenar 20
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Prevenar 20 og við hverju það er notað

Prevenar 20 er bóluefni gegn pneumókokkum sem er gefið:

- **börnum frá 6 vikna til 18 ára** til varnar gegn sjúkdómum eins og: mengisbólgu (bólga í kringum heilann), sýklasótt eða bakteríudreyra (bakteríur í blóðrás) lungnabólgu (sýkingu í lungum) og eyrnabólgu (bráðri miðeyrabólgu) af völdum 20 gerða af *Streptococcus pneumoniae* bakteríunni.
- **einstaklingum 18 ára og eldri** til varnar gegn sjúkdómum eins og: lungnabólgu (sýkingu í lungum), sýklasótt (sepsis) eða bakteríudreyra (bakteríur í blóðrás) og heilahimnubólgu, af völdum 20 gerða af *Streptococcus pneumoniae* bakteríunni.

Prevenar 20 veitir vörn gegn 20 gerðum *Streptococcus pneumoniae* bakteríunnar.

Bóluefnið virkar með því að örva líkamann til að mynda eigin mótefni, sem vernda þig eða barnið gegn þessum sjúkdómum.

#### 2. Áður en þú eða barnið fáið Prevenar 20

**Ekki má nota Prevenar 20**

- ef þú eða barnið hafið ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir einhverju öðru bóluefni sem inniheldur barnaveikitoxíð.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en bólusetningin fer fram ef þú eða barnið:

- eruð með eða hafið fengið einhvern kvilla eftir að hafa fengið skammt af Prevenar 20, eins og ofnæmisviðbrögð eða öndunarerfiðleika.
- eruð mjög veik(ur) eða með háan hita. Hins vegar er vægur hiti eða sýking í efri öndunarvegi (t.d. kvef) í sjálfu sér ekki ástæða til að fresta bólusetningu.
- eruð með blæðingarsjúkdóm eða fáid auðveldlega marbletti.
- eruð með veiklað ónæmiskerfi (eins og vegna HIV-sýkingar); þar sem þið fáid ef til vill ekki fullnægjandi ávinning af Prevenar 20.

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en bólusetning fer fram ef barnið er fætt löngu fyrir tímann (um eða fyrir 28. viku) þar sem lengra getur verið á milli andardráttu í 2-3 daga eftir bólusetningu. Sjá kafla 4.

Eins og á við um öll bóluefni, er ekki víst að Prevenar 20 veiti vörn öllum þeim sem fá bóluefnið.

Prevenar 20 veitir einungis vörn gegn eyrnabólgu af völdum þeim gerðum af *Streptococcus pneumoniae* sem bóluefnið hefur verið þróað fyrir. Það veitir ekki vörn gegn öðrum sýklum sem geta valdið eyrnabólgu.

### Notkun annarra lyfja/bóluefna samhliða Prevenar 20

Barninu gæti verið gefið Prevenar 20 á sama tíma og önnur ungbarnabóluefni.

Hjá fullorðnum má gefa Prevenar 20 á sama tíma og bóluefni gegn influensu (óvirkjað influensubóluefni) á mismunandi stungustaði. Allt eftir mati heilbrigðisstarfsmanns í hverju tilviki fyrir sig, getur verið að ráðlegt sé að gefa ekki bæði bóluefnin á sama tíma heldur t.d. með 4 vikna millibili.

Hjá fullorðnum má gefa Prevenar 20 á sama tíma og COVID-19 mRNA bóluefnið.

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið notið, hafið notað nýlega eða kynnuð að nota og önnur bóluefni sem þið hafið nýlega fengið.

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú færð bóluefnið.

### Akstur og notkun véla

Prevenar 20 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sum áhrifin sem nefnd eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### Prevenar 20 inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig gefa á Prevenar 20

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa ráðlagðan skammt (0,5 ml) af bóluefninu með inndælingu í vöðva í upphandlegg þinn eða í upphandlegg eða lærvöðva barnsins.

#### Ungbörn 6 vikna til 15 mánaða

Barnið ætti að fá upphafsbólusetningu með þremur skömmtum af bóluefninu og síðan örvunarskammt.

- Fyrsta skammtinn má gefa strax við 6 vikna til 8 vikna aldur.
- Hver skammtur verður gefin einn og sér með að minnsta kosti 4 vikna millibili nema síðasta skammturinn (örvunarskammtur), sem verður gefinn á aldrinum 11 til 15 mánaða.

Þú færð upplýsingar um hvenær barnið á að koma aftur til að fá næsta skammt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins miðað við opinberar ráðleggingar.

#### Fyrirburar (fæddir fyrir 37. viku meðgöngu)

Barnið mun fá upphafsbólusetningu með þremur skömmtum og síðan örvunarskammti. Fyrsta skammtinn má gefa strax við 6 vikna aldur með að minnsta kosti 4 vikur á milli skammta. Á aldrinum 11 til 15 mánaða mun barnið þitt fá fjórða skammtinn (örvunarskammt).

#### Óbólusett ungbörn 7 mánaða til yngri en 12 mánaða

Ungbörn **7 mánaða til yngri en 12 mánaða** eiga að fá þrjá skammta. Fyrstu tveir eru gefnir með minnst 4 vikna millibili. Þriðji skammturinn verður gefinn á öðru aldursárinu.

#### Óbólusett börn 12 mánaða til yngri en 24 mánaða

Börn **12 mánaða til yngri en 24 mánaða** eiga að fá tvo skammta sem eru gefnir með minnst 8 vikna millibili.

#### Óbólusett börn 2 ára til yngri en 5 ára

Börn **2 ára til yngri en 5 ára** eiga að fá einn skammt.

#### Börn 15 mánaða til yngri en 5 ára sem hafa áður fengið fulla bólusetningu með Prevenar 13

Börn **15 mánaða til yngri en 5 ára** sem hafa áður fengið fulla bólusetningu með Prevenar 13 fá einn skammt.

#### Börn og unglingar 5 ára til yngri en 18 ára óháð fyrri bólusetningu með Prevenar 13

Börn og unglingar **5 ára til yngri en 18 ára** munu fá einn skammt.

Ef barnið hefur áður fengið Prevenar 13 skulu líða minnst 8 vikur áður en Prevenar 20 er gefið.

#### Fullorðnir

Fullorðnir eiga að fá einn skammt.

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú hefur áður fengið bólusetningu gegn pneumókokkum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Prevenar 20.



## Sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar sem taldir eru vera í aukinni hættu að fá pneumókokkasýkingar (s.s. einstaklingar með sigðkornasjúkdómur eða HIV-sýkingu), þ.m.t. þeir sem hafa áður verið bólusettil með 23-gildu pneumókokkafjölsykrubóluefni, mega fá a.m.k. einn skammt af Prevenar 20.

Einstaklingar sem hafa gengist undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu geta fengið þrjá skamma þar sem sá fyrsti er gefinn 3 til 6 mánuðum eftir ígræðsluna og a.m.k. 4 vikur líða á milli skammta. Mælt er með því að fjórði skammturinn (örvunarskammtur) sé gefinn 6 mánuðum eftir þriðja skammtinn.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll bóluefni getur Prevenar 20 valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Alvarlegar aukaverkanir Prevenar 20**

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við merki um eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir (sjá einnig kafla 2): þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða koki (bjúgur), andnauð (mæði), blásturshljóð í lungum (berkjukrampi) – þetta geta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð svo sem bráðaofnæmi, þ.m.t. lost.

### **Aðrar aukaverkanir**

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar við notkun Prevenar 20 hjá ungbörnum og börnum (6 vikna til yngri en 5 ára):**

**Mjög algengar:** geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu

- Minnkuð matarlyst.
- Þíringur.
- Syfja.
- Hiti.
- Á stungustað hjá öllum börnum: roði, herslismyndun eða þroti, verkur eða eymsli.
- Á stungustað eftir örvunarskammt og hjá börnum 2 ára til yngri en 5 ára: roði, herslismyndun eða þroti stærri en 2,0 til 7,0 cm.

**Algengar:** geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu

- Niðurgangur.
- Uppköst.
- Útbrot.
- Hitir (hár hiti 38,9 °C eða hærri).
- Á stungustað eftir fyrstu bólusetningarlotu: roði, herslismyndun eða þroti stærri en 2,0 til 7,0 cm, verkur eða eymsli sem hamlar hreyfigetu.

**Sjaldgæfar:** geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu

- Flog (eða krampar), þar með talið af völdum hás hita.
- Ofsakláði (ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot).
- Á stungustað: roði, herslismyndun eða þroti stærri en 7,0 cm.

**Mjög sjaldgæfar:** geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 1.000 skömmtum af bóluefninu

- Ofnæmisviðbrögð á stungustað.

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun Prevenar 13 og geta einnig komið fram við notkun Prevenar 20:**

- Yfirlíð eða lostástand (máttleysi með lítilli svörun við áreiti).
- Ofnæmisviðbrögð, m.a. þroti í andliti og/eða vörum.
- Grátur.
- Órólegur svefn.

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar við notkun Prevenar 20 hjá börnum og unglíngum (5 ára til yngri en 18 ára):**

**Mjög algengar:** geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 bólusetningarskömmtum

- Höfuðverkur.
- Vöðvaverkir.
- Á stungustað: verkur, eymsli, roði, herslismyndun eða þroti.
- Þreyta.

**Algengar:** geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 bólusetningarskömmtum

- Líðverkir.
- Á stungustað: verkur eða eymsli sem hamlar hreyfigetu.

**Sjaldgæfar:** geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 bólusetningarskömmtum

- Ofsakláði (ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot).
- Hiti.

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun Prevenar 13 og geta einnig komið fram við notkun Prevenar 20:**

- Niðurgangur.
- Uppköst.
- Minnkuð matarlyst.
- Þíringur.
- Syfja.
- Órólegur svefn.
- Útbrot.

Börn og unglíngar með annað hvort HIV-sýkingu eða sigðkornasjúkdóm eða sem hafa gengist undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu voru með svipaðar aukaverkanir, hins vegar var tíðni uppkasta, niðurgangs, hita, verkja í líðum og á stungustað: verkur eða eymsli sem hamla hreyfigetu, mjög algeng.

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram hjá börnum við notkun Prevenar 13 eftir markaðssetningu og geta einnig komið fram við notkun Prevenar 20:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð, meðal annars lost (hjarta- og æðabilun); þroti í vörum, andliti eða hálsi (ofnæmisbjúgur).
- Stækkaðir eitlar eða kirtlar (eitlakvilli) nálægt stungustað, eins og í handarkrika eða nára.
- Á stungustað: ofsakláði, roði og erting (húðbólga) og kláði.
- Útbrot sem valda rauðum kláðablettum (regnbogaroði).

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun Prevenar 20 hjá fullorðnum:**

**Mjög algengar:** geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 bólusetningarskömmtum

- Höfuðverkur.
- Líðverkir og vöðvaverkir.
- Verkur/eymsli á stungustað og þreyta.

**Algengar:** geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 bólusetningarskömmtum

- Þroti á stungustað, roði á stungustað og hiti.

**Sjaldgæfar:** geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 bólusetningarskömmtum

- Niðurgangur, ógleði og uppköst.
- Útbrot og þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi sem getur leitt til erfðleika við að kyngja eða anda (ofsabjúgur).
- Kláði á stungustað, bólgur eitlar í hálsi, handarkrika eða nára (eitlakvilli), ofsakláði á stungustað (ofsakláði) og kuldaþrollur.

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram með Prevenar 13 og geta einnig komið fram með Prevenar 20:**

- Útbrot sem valda rauðum kláðablettum (regnbogaroðasótt).
- Erting á stungustað.
- Minnkuð matarlyst.
- Takmörkuð hreyfigeta í handlegg.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt því fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Prevenar 20

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Nota skal Prevenar 20 eins fljótt og hægt er eftir að það hefur verið tekið úr kæli.

Má ekki frjósa. Farga skal bóluefninu ef það hefur frosið.

Upplýsingar um stöðugleika benda til þess að bóluefnið sé stöðugt í 96 klst. þegar það er geymt við hitastig frá 8°C til 25 °C eða í 72 klst. þegar það er geymt við hitastig frá 0°C til 2°C. Eftir þann tíma skal nota Prevenar 20 eða farga því. Þessar upplýsingar eru ætlaðar til leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eingöngu ef tímabundin frávik verða á hitastigi.

Áfylltar sprautur skal geyma láréttar í kæli til að lágmarka tímann sem tekur að endurblanda dreifuna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Prevenar 20 inniheldur

Virku innihaldsefnin eru fjölsykrur samtengdar CRM<sub>197</sub> sem samanstanda af:

- 2,2 míkrogrömm af fjölsykrum fyrir sermisgerðir 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F og 33F
- 4,4 míkrogrömm af fjölsykrum fyrir sermisgerð 6B

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 51 míkrogramm CRM<sub>197</sub> burðarprótein, aðsogað á álfosfat (0,125 mg ál).

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, succinic sýra, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Prevenar 20 og pakkningastærðir

Bóluefnið er hvítt stungulyf, dreifa, í stakskammta, áfylltri sprautu (0,5 ml). Það er fánlegt í pakkningastærðum með 1, 10 eða 50 sprautum, með eða án nála. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgía

Framleiðandi sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +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

**Irland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

---

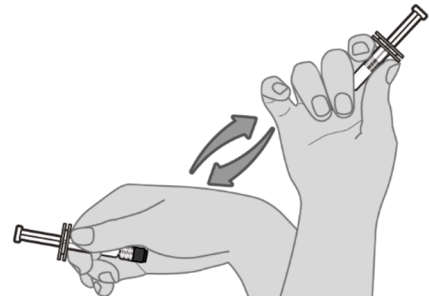
## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Við geymslu getur myndast hvítt botnfall og tær lausn sem flýtur ofan á. Þetta eru ekki merki um skemmdir. Áfylltar sprautur skal geyma láréttar í kæli til að lágmarka tímamann sem tekur að endurblanda dreifuna.

### Lyfjagjöf undirbúin

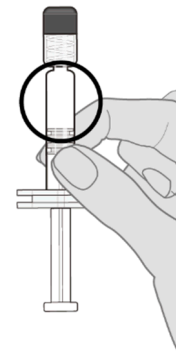
#### 1. skref. Endurblöndun dreifunnar

Haldið á áfylltu sprautunni í láréttari stöðu milli þumals og vísifingurs og hristið kröftuglega þar til innihald sprautunnar er einsleit hvít dreifa. Ekki má nota bóluefnið ef ekki er hægt að hrista upp í því.



#### 2. skref. Skoðun

Skoðið bóluefnið með tilliti til agna og litabreytinga fyrir lyfjagjöf. Notið ekki ef stórar agnir eða litabreytingar sjást. Ef bóluefnið er ekki einsleit hvít dreifa skal endurtaka 1. og 2. skref.



#### 3. skref. Takið sprautulokið af

Takið sprautulokið af Luer lock millistykkinu með því að snúa lokinu hægt rangsælis meðan haldið er í Luer lock millistykkið.



Athugið: Þess skal gætt að þrýsta ekki á útdregnu stimpilstöngina þegar sprautulokið er tekið af.

#### 4. skref. Festið sæfða nál á sprautuna

Festið nál sem hentar fyrir gjöf í vöðva á áfylltu sprautuna með því að halda í Luer lock millistykkið og snúa nálinni réttisælis.

Gefið allan skammtinn.

Prevenar 20 er eingöngu ætlað til notkunar í vöðva.

Prevenar 20 má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautunni.

Prevenar 20 má gefa á sama tíma og önnur ungbarnabóluefni; en nota skal aðra stungustaði.

Gefa má fullorðnum Prevenar 20 á sama tíma og árstíðabundið influensubóluefni (fjörgilt; yfirborðsmótefnavaka, óvirkjað, ónæmisglætt bóluefni). Hjá einstaklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem tengjast mikilli áhættu fyrir lífshættulegri pneumókokkasýkingu má hafa í huga að gefa

ekki fjörgilt bóluefni á sama tíma og Prevenar 20 (heldur t.d. með um það bil 4 vikna millibili). Nota á mismunandi stungustaði.

Prevenar 20 má gefa fullorðnum á sama tíma og COVID-19 mRNA bóluefnið (með kynnisbreytingum).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.