

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prevenar 20 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Pneumokokkenpolysacharidenconjugaatvaccin (20-valent, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

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

¹Geconjugeerd aan het dragereiwit CRM₁₉₇ (ongeveer 51 µg per dosis)

²Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,125 mg aluminium per dosis)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Het vaccin is een homogene witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekte, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 weken tot 18 jaar.

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekte en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij personen van 18 jaar en ouder.

Zie rubriek 4.4 en 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke pneumokokkenserotypen.

Prevenar 20 dient te worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het wordt aanbevolen dat zuigelingen die een eerste dosis Prevenar 20 krijgen de vaccinatietrouw met Prevenar 20 volledig afmaken.

| Vaccinatieschema bij zuigelingen en kinderen van 6 weken tot 15 maanden | |
|--|---|
| <i>Serie van 4 doses (primaire serie van drie doses, gevolgd door een booster-dosis)</i> | De primaire serie voor zuigelingen bestaat uit drie doses, elk van 0,5 ml, waarbij de eerste dosis gewoonlijk wordt gegeven op de leeftijd van 2 maanden, met een interval van ten minste 4 weken tussen de doses. De eerste dosis kan al worden gegeven op de leeftijd van 6 weken. De vierde (booster)dosis wordt aanbevolen tussen de leeftijd van 11 en 15 maanden (zie rubriek 5.1). |
| Vaccinatieschema voor personen van 18 jaar en ouder | |
| <i>Personen van 18 jaar en ouder</i> | Prevenar 20 dient te worden toegediend als enkelvoudige dosis bij personen van 18 jaar en ouder. De noodzaak van revaccinatie met een volgende dosis Prevenar 20 is niet vastgesteld. Voor Prevenar 20 zijn er geen gegevens beschikbaar over opeenvolgende vaccinatie met andere pneumokokkenvaccins of een booster-dosis. Als het gebruik van een 23-valent pneumokokkenpolysacharidenvaccin (Pneumovax 23 [PPSV23]) zinvol wordt geacht, dient gebaseerd op de klinische ervaring met Prevenar 13 (een pneumokokkenconjugaatvaccin dat bestaat uit 13 polysacharidenconjugaten die ook in Prevenar 20 zitten) eerst Prevenar 20 gegeven te worden (zie rubriek 5.1). |

Pediatri sche patiënten

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens beschikbaar voor Prevenar 20 bij zuigelingen jonger dan 6 weken, premature zuigelingen, oudere ongevaccineerde of gedeeltelijk gevaccineerde zuigelingen en kinderen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1). De volgende doseringsaanbevelingen zijn hoofdzakelijk gebaseerd op de ervaring met Prevenar 13.

Zuigelingen jonger dan 6 weken

De veiligheid en werkzaamheid van Prevenar 20 bij zuigelingen jonger dan 6 weken zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Premature zuigelingen (minder dan 37 weken zwangerschap)

De aanbevolen immunisatieserie voor Prevenar 20 bestaat uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire serie voor zuigelingen bestaat uit drie doses, waarbij de eerste dosis op de leeftijd van 2 maanden

wordt gegeven en met een interval van ten minste 4 weken tussen de doses. De eerste dosis kan al worden gegeven op de leeftijd van 6 weken. De vierde (booster)dosis wordt aanbevolen tussen de leeftijd van 11 en 15 maanden (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Ongevaccineerde zuigelingen van 7 maanden tot 12 maanden

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 4 weken tussen de doses. Een derde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar.

Ongevaccineerde kinderen van 12 maanden tot 24 maanden

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 8 weken tussen de doses.

Ongevaccineerde kinderen van 2 jaar tot 5 jaar

Een enkelvoudige dosis van 0,5 ml.

Kinderen van 15 maanden tot 5 jaar die eerder volledig zijn gevaccineerd met Prevenar 13

Een enkelvoudige dosis (0,5 ml) gegeven op individuele basis volgens de officiële aanbevelingen om een immuunrespons op de extra serotypen op te wekken.

Indien Prevenar 13 werd toegediend, dienen ten minste 8 weken te verstrijken voordat Prevenar 20 wordt toegediend (zie rubriek 5.1).

Kinderen van 5 jaar tot 18 jaar, ongeacht eerdere vaccinatie met Prevenar 13

Eén enkelvoudige dosis (0,5 ml) gegeven op individuele basis volgens de officiële aanbevelingen.

Indien Prevenar 13 werd toegediend, dienen ten minste 8 weken te verstrijken voordat Prevenar 20 wordt toegediend (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Er zijn geen gegevens over Prevenar 20 bij speciale populaties.

Ervaring uit klinische onderzoeken met Prevenar 13 (een pneumokokkenconjugaatvaccin dat bestaat uit 13 polysacharidenconjugaten die ook in Prevenar 20 zitten) is beschikbaar bij kinderen en volwassenen met een hoger risico op een pneumokokkeninfectie, onder wie immuungecompromitteerde kinderen en volwassenen met een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie of een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), en kinderen met sikkelcelziekte (*sickle cell disease*, SCD) (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Gebaseerd op deze gegevens werd de volgende dosering aanbevolen voor Prevenar 13:

- Aan personen met een hoger risico op een pneumokokkeninfectie (bijv. mensen met een SCD of een hiv-infectie), onder wie degenen die eerder zijn gevaccineerd met 1 of meerdere doses PPSV23, werd aanbevolen om ten minste 1 dosis Prevenar 13 toegediend te krijgen.
- Bij personen met een HSCT bestond het aanbevolen immunisatieschema met Prevenar 13 uit 4 doses van elk 0,5 ml. De primaire serie bestond uit 3 doses, waarbij de eerste dosis 3 tot 6 maanden na de HSCT werd gegeven met een interval van ten minste 4 weken tussen de doses. Een booster dosis werd aanbevolen 6 maanden na de derde dosis (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen dosering van Prevenar 13 kan worden overwogen als richtlijn voor vaccinatie met Prevenar 20 bij hoog-risicopopulaties. Voor informatie over responsen op pneumokokkenvaccins bij immuungecompromitteerde personen, raadpleeg ook rubriek 4.4 en 5.1.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intramusculair gebruik.

Het vaccin (0,5 ml) dient te worden toegediend door middel van een intramusculaire injectie. De voorkeursplaatsen zijn het anterolaterale deel van de dij (musculus vastus lateralis) bij zuigelingen of de deltaspijs van de bovenarm bij kinderen en volwassenen. Bij de toediening van Prevenar 20 dient te worden opgelet dat niet in of nabij zenuwen en bloedvaten wordt geïnjecteerd.

Voor instructies over het gebruik van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor het difterietoxoïd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Prevenar 20 mag niet intravasculair worden toegediend.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Zoals bij alle injecteerbare vaccins dienen passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar te zijn in geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen die aan een acute, ernstige ziekte met koorts lijden. De aanwezigheid van een milde infectie, zoals een verkoudheid, is echter geen reden om vaccinatie uit te stellen.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Het vaccin moet met voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis, aangezien er na een intramusculaire toediening een bloeding kan optreden.

Het risico op een bloeding bij patiënten met stollingsstoornissen moet vóór intramusculaire toediening van een vaccin zorgvuldig worden beoordeeld. Subcutane toediening dient te worden overwogen indien het potentiële voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's.

Bescherming tegen pneumokokkenziekte

Prevenar 20 kan alleen bescherming bieden tegen serotypen van *Streptococcus pneumoniae* die in het vaccin zijn opgenomen en biedt geen bescherming tegen andere micro-organismen die invasieve ziekten, longontsteking of otitis media (OM) veroorzaken. Zoals voor elk vaccin geldt, kan het zijn dat Prevenar 20 niet alle personen die het vaccin krijgen beschermt tegen invasieve pneumokokkenziekte, pneumonie of OM. Raadpleeg de desbetreffende nationale organisatie voor de meest recente epidemiologische informatie in uw land.

Immuungecompromitteerde personen

Over Prevenar 20 zijn geen veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar voor personen in immuungecompromitteerde groepen. Vaccinatie dient op een individuele basis te worden overwogen.

Op basis van de ervaring met pneumokokkenvaccins kunnen sommige personen met een gewijzigde immuuncompetentie een verminderde immuunrespons op Prevenar 20 hebben.

Personen met een verminderde immuunrespons, hetzij door het gebruik van immunosuppressiva, een genetische afwijking, hiv-infectie of andere oorzaken, kunnen een verminderde antilichaamrespons hebben op actieve immunisatie. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

Van personen met een hiv-infectie, SCD of een HSCT zijn veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar met Prevenar 13 (een pneumokokkenconjugaatvaccin dat bestaat uit 13 polysaccharidenconjugaten die ook in Prevenar 20 zitten) (zie rubriek 4.8 en 5.1). Prevenar 20 dient te worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

Bij volwassenen in alle onderzochte leeftijdsgroepen werd voldaan aan de formele criteria voor non-inferioriteit, hoewel er met Prevenar 20 voor de meeste serotypen numeriek lagere geometrisch gemiddelde titers (GMT's) werden waargenomen dan met Prevenar 13 (zie rubriek 5.1). Bij kinderen werden numeriek lagere geometrisch gemiddelde concentraties (GMC's) voor immunoglobuline G (IgG) waargenomen voor alle gedeelde serotypen dan met Prevenar 13 (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze waarnemingen voor immuungecompromitteerde personen is niet bekend.

Pediatrische patiënten

Er dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico op apneu en de noodzaak voor bewaking van de ademhaling gedurende 48 tot 72 uur wanneer de primaire immunisatieserie aan zeer premature zuigelingen (geboren bij 28 weken zwangerschap of vroeger) wordt toegediend, en met name bij degenen met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit. Aangezien het voordeel van vaccinatie bij deze groep zuigelingen groot is, dient de vaccinatie niet achterwege te worden gelaten of te worden of uitgesteld.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verschillende injecteerbare vaccins dienen altijd op verschillende vaccinatieplaatsen te worden toegediend.

Prevenar 20 mag niet in dezelfde injectiespuit gemengd worden met andere vaccins of geneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

Bij zuigelingen en kinderen van 6 weken tot 5 jaar kan Prevenar 20 gelijktijdig worden toegediend met een van de volgende vaccinantigenen, als monovalent of als combinatievaccin: difterie-, tetanus-, acellulaire pertussis-, hepatitis B-, *Haemophilus influenzae* type b-, geïnactiveerd poliomyelitis-, mazelen-, bof-, rodehond- en waterpokkenvaccins. In klinische onderzoeken mochten rotavirusvaccins gelijktijdig worden toegediend met Prevenar 20 en werden er geen veiligheidsproblemen waargenomen.

Personen van 18 jaar en ouder

Prevenar 20 kan gelijktijdig worden toegediend met het seizoensgriepvaccin (QIV; oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans). Bij personen met onderliggende aandoeningen die gepaard gaan met een hoog risico op het ontwikkelen van levensbedreigende pneumokokkenziekte, kan worden overwogen QIV en Prevenar 20 apart toe te dienen (bijv. met ongeveer 4 weken ertussen). In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek (B7471004) bij volwassenen van 65 jaar en ouder was de immuunrespons formeel niet inferieur, maar werden bij gelijktijdige toediening met het seizoensgriepvaccin (QIV, oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans) wel numeriek lagere titers waargenomen voor alle pneumokokkenserotypen die Prevenar 20 bevat, dan wanneer Prevenar 20 alleen werd toegediend. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

Prevenar 20 kan gelijktijdig worden toegediend met het COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd).

Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening van Prevenar 20 met andere vaccins.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Prevenar 20 bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

Toediening van Prevenar 20 tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Prevenar 20 in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Prevenar 20 op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid bij de vrouw (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Prevenar 20 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4.8 kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Prevenar 20 werd geëvalueerd bij 5.987 deelnemers van 6 weken tot 18 jaar in vijf klinische onderzoeken (één fase 2 en vier fase 3), vier gerandomiseerde, dubbelblinde, actief

gecontroleerde, klinische onderzoeken en één enkelarmig klinisch onderzoek; 3.664 deelnemers kregen ten minste 1 dosis Prevenar 20 en 2.323 deelnemers kregen Prevenar 13 (controle vaccin).

Deelnemers van 6 weken tot 15 maanden

Klinische onderzoeken werden uitgevoerd bij gezonde zuigelingen van 6 weken tot 15 maanden met een schema met 3 doses of een schema met 4 doses (zie rubriek 5.1). In deze onderzoeken bij zuigelingen kregen 5.156 deelnemers ten minste 1 dosis vaccin: 2.833 kregen Prevenar 20 en 2.323 kregen Prevenar 13. In totaal kreeg ongeveer 90% van de deelnemers in elke groep alle doses tot en met de voor het onderzoek gespecificeerde peuterdosis. In alle onderzoeken werden na elke dosis lokale reacties en systemische voorvallen verzameld en bijwerkingen werden in alle onderzoeken verzameld vanaf de eerste dosis tot en met 1 maand na de laatste zuigelingenvaccinatie en vanaf de peuterdosis tot en met 1 maand na de peuterdosis. Ernstige bijwerkingen werden geëvalueerd tot en met 1 maand na de laatste dosis in het fase 3-onderzoek B7471012 (onderzoek 1012) en tot en met 6 maanden na de laatste dosis in de fase 3-onderzoeken (onderzoek 1011, 1013) en het fase 2-onderzoek (onderzoek 1003).

Prevenar 20 werd goed verdragen wanneer het werd toegediend in een serie van 3 doses en een serie van 4 doses, bij de zuigelingenonderzoekspopulaties, met lage percentages ernstige lokale reacties en systemische voorvallen. De meeste reacties verdwenen binnen 1 tot 3 dagen. De percentages deelnemers met plaatselijke reacties en systemische voorvallen na Prevenar 20 waren over het algemeen vergelijkbaar met die na Prevenar 13. De meest gemelde lokale reacties en systemische voorvallen na een dosis Prevenar 20 waren prikkelbaarheid, suf voelen en pijn op de vaccinatieplaats. In deze onderzoeken werd Prevenar 20 gelijktijdig toegediend of was het toegestaan om te worden toegediend met bepaalde routinematige kindervaccins (zie rubriek 4.5).

Onderzoek 1012 was een pivotaal, dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd fase 3-hoofdonderzoek, waarin 601 gezonde zuigelingen Prevenar 20 kregen in een serie van 3 doses. De meest gemelde (>10%) bijwerkingen na een dosis Prevenar 20 waren prikkelbaarheid (71,0% tot 71,9%), suf voelen/veel slapen (50,9% tot 61,2%), pijn op de vaccinatieplaats (22,8% tot 42,4%), verminderde eetlust (24,7% tot 39,3%), roodheid op de vaccinatieplaats (25,3% tot 36,9%), zwelling op de vaccinatieplaats (21,4% tot 29,8%) en koorts $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (8,9% tot 24,3%). De meeste bijwerkingen traden binnen 1 tot 2 dagen na de vaccinatie op en waren licht of matig van ernst en van korte duur (1 tot 2 dagen).

Onderzoeken 1011, 1013 en 1003 waren dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde onderzoeken met 2.232 gezonde zuigelingen, gevaccineerd met Prevenar 20 in een serie van 4 doses. De meest gemelde (>10%) bijwerkingen die werden waargenomen na een dosis Prevenar 20 bij zuigelingen waren prikkelbaarheid (58,5% tot 70,6%), suf voelen/veel slapen (37,7% tot 66,2%), pijn op de vaccinatieplaats (32,8% tot 45,5%), verminderde eetlust (23,0% tot 26,4%), roodheid op de vaccinatieplaats (22,6% tot 24,5%) en zwelling op de vaccinatieplaats (15,1% tot 17,6%). De meeste bijwerkingen na vaccinatie waren licht of matig en de meeste reacties verdwenen binnen 1 tot 3 dagen. Ernstige reacties werden niet vaak gemeld.

In onderzoek 1013 waren de lokale reacties en systemische voorvallen bij de premature subgroep (111 zuigelingen geboren bij 34 weken tot korter dan 37 weken zwangerschap) vergelijkbaar met of lager dan bij de à terme zuigelingen in het onderzoek. Bij de premature subgroep was de frequentie van elke gemelde lokale reactie 31,7% tot 55,3% in de Prevenar 20-groep en van elk systemisch voorval 65,0% tot 85,5% in de Prevenar 20-groep.

Deelnemers van 15 maanden tot 18 jaar

In het fase 3-onderzoek B7471014 (onderzoek 1014) kregen 831 deelnemers van 15 maanden tot 18 jaar een enkelvoudige dosis Prevenar 20 in vier leeftijdsgroepen (209 deelnemers van 15 maanden tot 24 maanden; 216 deelnemers van 2 jaar tot 5 jaar; 201 deelnemers van 5 jaar tot 10 jaar; en

205 deelnemers van 10 jaar tot 18 jaar). De deelnemers jonger dan 5 jaar hadden ten minste 3 eerdere doses Prevenar 13 gekregen.

De meest gemelde (>10%) bijwerkingen die werden waargenomen na een dosis Prevenar 20 bij deelnemers jonger dan 2 jaar waren prikkelbaarheid (61,8%), pijn op de vaccinatieplaats (52,5%), suf voelen/veel slapen (41,7%), roodheid op de vaccinatieplaats (37,7%), verminderde eetlust (25,0%), zwelling op de vaccinatieplaats (22,1%) en koorts $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (11,8%). Bij deelnemers van 2 jaar en ouder waren de meest gemelde bijwerkingen pijn op de vaccinatieplaats (66,0% tot 82,9%), spierpijn (26,5% tot 48,3%), roodheid op de vaccinatieplaats (15,1% tot 39,1%), vermoeidheid (27,8% tot 37,2%), hoofdpijn (5,6% tot 29,3%) en zwelling op de vaccinatieplaats (15,6% tot 27,1%).

Deelnemers van 18 jaar en ouder

De veiligheid van Prevenar 20 werd beoordeeld bij 4.552 deelnemers van 18 jaar en ouder in zes klinische onderzoeken (twee fase 1-, één fase 2- en drie fase 3-onderzoeken) en 2.496 deelnemers in de controlegroepen.

In de fase 3-onderzoeken kregen 4.263 deelnemers Prevenar 20. Onder hen waren 1.798 deelnemers van 18 tot en met 49 jaar, 334 deelnemers van 50 tot en met 59 jaar, en 2.131 deelnemers van 60 jaar of ouder (1.138 waren 65 jaar of ouder). Van de deelnemers die in de fase 3-onderzoeken Prevenar 20 kregen, waren er 3.639 naïef voor pneumokokkenvaccins, 253 hadden eerder Pneumovax 23 gekregen (pneumokokkenpolysacharidenvaccin [23-valent]; PPSV23, ≥ 1 tot ≤ 5 jaar vóór opname in het onderzoek), 246 hadden eerder alleen Prevenar 13 gekregen (≥ 6 maanden vóór opname in het onderzoek), en 125 hadden eerder Prevenar 13 gevolgd door PPSV23 gekregen (de dosis PPSV23 ≥ 1 jaar vóór opname in het onderzoek).

Deelnemers aan het fase 3-onderzoek B7471007 (hoofdonderzoek 1007) werden geëvalueerd in verband met bijwerkingen gedurende 1 maand na vaccinatie, en ernstige bijwerkingen tot en met 6 maanden na vaccinatie. In dit onderzoek waren opgenomen: 447 deelnemers van 18 tot 49 jaar, 445 deelnemers van 50 tot 59 jaar, 1.985 deelnemers van 60 tot 64 jaar, 624 deelnemers van 65 tot 69 jaar, 319 deelnemers van 70 tot 79 jaar en 69 deelnemers van ≥ 80 jaar.

Bij deelnemers van 18 tot 49 jaar in onderzoeken 1007 en fase 3-onderzoek B7471008 (batchconsistentieonderzoek 1008) waren de meest gemelde bijwerkingen: pijn op de vaccinatieplaats (79,2%), spierpijn (62,9%), vermoeidheid (46,7%), hoofdpijn (36,7%) en gewrichtspijn (16,2%). Bij deelnemers van 50 tot 59 jaar in onderzoek 1007 waren de meest gemelde bijwerkingen: pijn op de vaccinatieplaats (72,5%), spierpijn (49,8%), vermoeidheid (39,3%), hoofdpijn (32,3%) en gewrichtspijn (15,4%). Bij deelnemers ≥ 60 jaar in onderzoek 1007 waren de meest gemelde bijwerkingen: pijn op de vaccinatieplaats (55,4%), spierpijn (39,1%), vermoeidheid (30,2%), hoofdpijn (21,5%) en gewrichtspijn (12,6%). Deze waren gewoonlijk licht of matig van intensiteit en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie.

In fase 3-onderzoek B7471006 (onderzoek 1006) werd Prevenar 20 beoordeeld bij deelnemers ≥ 65 jaar met verschillende voorafgaande pneumokokkenstatus (eerder PPSV23, eerder Prevenar 13 of eerder Prevenar 13 gevolgd door PPSV23). In dit onderzoek waren de meest gemelde bijwerkingen voor deelnemers vergelijkbaar in frequentie met die voor deelnemers ≥ 60 jaar in onderzoek 1007, met iets hogere frequentie voor pijn op de vaccinatieplaats (61,2%) bij deelnemers die eerder Prevenar 13 hadden gekregen, en voor gewrichtspijn (16,8%) bij deelnemers die eerder Prevenar 13 gevolgd door PPSV23 hadden gekregen.

Tabel met bijwerkingen

Tabellen met bijwerkingen uit het klinische fase 2-onderzoek bij zuigelingen, de klinische fase 3-onderzoeken bij kinderen en volwassen populaties en postmarketingervaring worden hieronder weergegeven.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken

Omdat Prevenar 20 dezelfde 13 serotypespecifieke, capsulaire polysaccharidenconjugaten en dezelfde vaccinhulpstoffen bevat als Prevenar 13, zijn de bijwerkingen die al voor Prevenar 13 zijn vastgesteld overgenomen voor Prevenar 20. Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer die zijn gerapporteerd in het fase 2-onderzoek bij zuigelingen en de fase 3-onderzoeken bij kinderen en volwassen populaties, gebaseerd op de hoogste frequentie van bijwerkingen, lokale reacties of systemische voorvallen na de vaccinatie in een Prevenar 20-groep of geïntegreerde gegevensset. De gegevens uit de klinische onderzoeken bij zuigelingen weerspiegelen Prevenar 20 gelijktijdig toegediend met andere routinematige kindervaccins.

De bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse, in afnemende volgorde van frequentie en ernst. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 10), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Tabel met bijwerkingen uit klinische onderzoeken naar Prevenar 20

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen | Frequentie | | |
|--|--|-----------------------------------|---------------------------|------------------------|
| | | Zuigelingen/kinderen/adolescenten | 5 jaar tot 18 jaar | Volwassenen |
| | | 6 weken tot 5 jaar | 5 jaar tot 18 jaar | |
| Immuunsysteem-aandoeningen | Overgevoeligheidsreactie, waaronder gezichtsoedeem, dyspneu, bronchospasme | Zelden ^a | - | Soms |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Verminderde eetlust | Zeer vaak | Zeer vaak ^a | Zeer vaak ^a |
| Psychische stoornissen | Prikkelbaarheid | Zeer vaak | Zeer vaak ^a | - |
| | Huilen | Soms ^a | - | - |
| Zenuwstelselaandoeningen | Suf voelen/veel slapen | Zeer vaak | Zeer vaak ^a | - |
| | Insulten (waaronder koortsstuipen) | Soms | - | - |
| | Hypotone-hyporesponsieve episode | Zelden ^a | - | - |
| | Rusteloos slapen/weinig slapen | Zeer vaak ^a | Zeer vaak ^a | - |
| | Hoofdpijn | - | Zeer vaak | Zeer vaak |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Diarree | Vaak | Vaak ^a | Soms ^b |
| | Misselijkheid | - | - | Soms |
| | Overgeven | Vaak | Vaak ^a | Soms ^b |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Huiduitslag | Vaak | Vaak ^a | Soms ^b |
| | Angio-oedeem | - | - | Soms |
| | Urticaria of urticaria-achtige huiduitslag | Soms | Soms | - |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Sierpijn | - | Zeer vaak | Zeer vaak |
| | Gewrichtspijn | - | Vaak | Zeer vaak |
| Algemene aandoeningen en | Koorts (pyrexie) | Zeer vaak | Soms | Vaak |
| | Koorts hoger dan 38,9°C | Vaak | - | - |

Tabel 1. Tabel met bijwerkingen uit klinische onderzoeken naar Prevenar 20

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerkingen | Frequentie | | |
|----------------------------------|--|---|--------------------|------------------------|
| | | Zuigelingen/kinderen/adolescenten | 5 jaar tot 18 jaar | Volwassenen |
| toedieningsplaatsstoornissen | Vermoeidheid | - | Zeer vaak | Zeer vaak |
| | Erytheem op de vaccinatieplaats | Zeer vaak | Zeer vaak | Vaak ^b |
| | Induratie van/zwelling op de vaccinatieplaats | Zeer vaak | Zeer vaak | Vaak ^b |
| | Erytheem of induratie/zwelling op de vaccinatieplaats (>2,0-7,0 cm) | Zeer vaak (na peutedosis en bij oudere kinderen [van 2 tot 5 jaar]) | - | - |
| | | Vaak (na zuigelingen-serie) | - | - |
| | Erytheem of induratie zwelling op de vaccinatieplaats (>7,0 cm) | Soms | - | - |
| | Vaccinatieplaatspijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats | Zeer vaak | Zeer vaak | Zeer vaak |
| | Vaccinatieplaatspijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats die een bewegingsbeperking van het ledemaat veroorzaakt | Vaak | Vaak | Zeer vaak ^a |
| | Pruritus op de vaccinatieplaats | - | - | Soms |
| | Lymfadenopathie | - | - | Soms |
| | Urticaria op de vaccinatieplaats | - | - | Soms |
| | Koude rillingen | - | - | Soms ^b |
| Vaccinatieplaatsovergevoeligheid | Zelden ^c | - | - | |

a. Deze frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen die werden gemeld in klinische onderzoeken met Prevenar 13, aangezien deze bijwerkingen niet werden gemeld in onderzoeken met Prevenar 20 bij zuigelingen (fase 2 en 3), kinderen en adolescenten tot 18 jaar en volwassenen van 18 jaar en ouder (fase 3), daarom is de frequentie niet bekend.

b. Voorval gemeld in klinische onderzoeken bij volwassenen met Prevenar 13 met de frequentie zeer vaak ($\geq 1/10$).

c. Bijwerking niet gemeld voor Prevenar 13, hoewel urticaria op de vaccinatieplaats, pruritus op de vaccinatieplaats en dermatitis op de vaccinatieplaats wel werden gemeld tijdens de postmarketingervaring van Prevenar 13.

Veiligheid bij gelijktijdige vaccintoediening bij volwassenen

Wanneer Prevenar 20 werd toegediend aan volwassenen ≥ 65 jaar samen met de derde (booster)dosis van een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd), leek het verdraagbaarheidsprofiel over het algemeen op dat van het COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd) wanneer dat alleen werd toegediend. Er waren een paar verschillen in het veiligheidsprofiel in vergelijking met toediening van alleen Prevenar 20. In het fase 3 onderzoek B7471026 (onderzoek 1026) werden pyrexie (13,0%) en koude rillingen (26,5%) gemeld als 'zeer vaak' bij gelijktijdige toediening. Er was ook één melding van duizeligheid (0,5%) in de groep met gelijktijdige toediening.

Bijwerkingen uit postmarketingervaring

In tabel 2 worden bijwerkingen vermeld die spontaan werden gemeld tijdens het postmarketinggebruik van Prevenar 13 bij kinderen en volwassen populaties en die ook kunnen voorkomen met Prevenar 20. De postmarketingveiligheidservaring met Prevenar 13 is relevant voor Prevenar 20, omdat Prevenar 20 alle componenten (polysaccharidenconjugaten en hulpstoffen) van Prevenar 13 bevat. Deze voorvallen werden vrijwillig gemeld vanuit een populatie van onbekende omvang. Daarom is het niet mogelijk om de frequentie ervan op betrouwbare wijze te schatten of om voor alle voorvallen een oorzakelijk verband met blootstelling aan het vaccin vast te stellen.

Tabel 2. Bijwerkingen uit postmarketingervaring met Prevenar 13

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie niet bekend |
|---|--|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Lymfadenopathie gelokaliseerd in de regio van de vaccinatieplaats |
| Immuunsysteemaandoeningen | Anafylactische/anafylactoïde reactie, waaronder shock |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Angio-oedeem, erythema multiforme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Dermatitis op de vaccinatieplaats, urticaria op de vaccinatieplaats, pruritus op de vaccinatieplaats |

Voorvallen die spontaan werden gemeld tijdens postmarketingervaring met Prevenar 13; de frequenties konden daarom met de beschikbare gegevens over Prevenar 20 niet worden geschat en worden beschouwd als niet bekend.

Aanvullende informatie in speciale populaties in onderzoeken met Prevenar 13

Deelnemers van 6 tot 18 jaar met een hiv-infectie hebben frequenties van bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die in tabel 1, behalve voor koorts (11% tot 19%), gewrichtspijn (24% tot 42%) en overgeven (8% tot 18%), die zeer vaak voorkwamen. Deelnemers ≥ 18 jaar met een hiv-infectie hebben frequenties van bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die in tabel 1, behalve voor koorts (5% tot 18%) en overgeven (8% tot 12%), die zeer vaak voorkwamen, en misselijkheid (<1% tot 3%) dat vaak voorkwam.

Deelnemers van 2 tot 18 jaar met een HSCT hebben frequenties van bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die in tabel 1, behalve voor pijn op de vaccinatieplaats die een bewegingsbeperking van het ledemaat veroorzaakt (5% tot 15%), overgeven (6% tot 21%), diarree (15% tot 32%) en gewrichtspijn (25% tot 32%), die zeer vaak voorkwamen. Deelnemers ≥ 18 jaar met een HSCT hebben frequenties van bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die in tabel 1, behalve voor koorts (4% tot 15%), overgeven (6% tot 21%) en diarree (25% tot 36%), die zeer vaak voorkwamen.

Deelnemers van 6 tot 18 jaar met SCD hebben frequenties van bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die in tabel 1, behalve voor pijn op de vaccinatieplaats die een bewegingsbeperking van het ledemaat veroorzaakt (11% tot 16%), koorts (21% tot 22%), overgeven (13% tot 15%), diarree (13% tot 25%) en gewrichtspijn (40% tot 45%), die zeer vaak voorkwamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met Prevenar 20 is niet waarschijnlijk wegens de presentatie in een voorgevulde spuit.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL02

Werkingsmechanisme

Prevenar 20 bevat 20 capsulaire polysachariden van pneumokokken, alle geconjugeerd aan CRM₁₉₇-dragereiwit, dat de immuunrespons op de polysacharide van een T-cel-onafhankelijke respons wijzigt in een T-cel-afhankelijke respons. De T-cel-afhankelijke respons leidt tot een betere antilichaamrespons en induceerde functionele antilichamen (die opsonisatie, fagocytose en het doden van pneumokokken verbeteren) om te beschermen tegen pneumokokkenziekte, evenals tot generatie van B-geheugencellen, waardoor een anamnestic (booster-) respons op nieuwe blootstelling aan de bacterie mogelijk wordt gemaakt.

Immuunresponsen bij kinderen en volwassenen na blootstelling aan *Streptococcus pneumoniae* of na pneumokokkenvaccinatie kunnen worden bepaald door het meten van de immunoglobuline G (IgG)- of de opsonofagocytair activiteit (OPA, *opsonophagocytic activity*)-responsen. OPA meet de activiteit van functionele antilichamen en wordt beschouwd als een belangrijke immunologische surrogaatbeschermingsmaatregel tegen pneumokokkenziekte bij volwassenen. Bij kinderen worden meerdere immunogeniciteitscriteria gebruikt voor de klinische evaluatie van pneumokokkenconjugaatvaccins, waaronder het percentage gevaccineerde kinderen dat een serotypespecifieke IgG-antilichaamconcentratie bereikt van $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ door middel van de *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA-test) van de WHO of een gelijkwaardige testspecifieke waarde. Serotypespecifieke immuunresponsen die individuele bescherming geven tegen pneumokokkenziekte zijn niet duidelijk vastgesteld.

Klinische werkzaamheid

Er zijn geen onderzoeken naar de werkzaamheid uitgevoerd met Prevenar 20.

Immunogeniciteitsgegevens

Klinische onderzoeken naar Prevenar 20 bij zuigelingen, kinderen en adolescenten

De immunogeniciteit werd beoordeeld aan de hand van serotypespecifieke IgG-responspercentages (het percentage deelnemers dat voldeed aan de serotypespecifieke IgG-concentratie van $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ of een gelijkwaardige testspecifieke waarde) en de IgG-GMC's bij 1 maand na de primaire serie en na 1 maand de peuterdosis. De OPA-GMT's werden ook gemeten 1 maand na de primaire serie en na de peuterdosis. De vooraf gespecificeerde concentratie van 0,35 $\mu\text{g/ml}$ in de ELISA van de WHO (of gelijkwaardige testspecifieke drempelwaarde) is alleen van toepassing op populatieniveau en kan niet worden gebruikt om individuele of serotypespecifieke bescherming tegen IPD te voorspellen. Er bestaat geen correlatie voor bescherming tegen pneumonie en acute otitis media (AOM).

In twee klinische fase 3-onderzoeken (onderzoek 1011, onderzoek 1012) en één klinisch fase 2-onderzoek (onderzoek 1003) werd de immunogeniciteit van Prevenar 20 geëvalueerd bij een serie van 3 doses en een serie van 4 doses bij zuigelingen. In één fase 3-onderzoek (onderzoek 1014) bij kinderen van 15 maanden tot 18 jaar werd een enkelvoudige dosis Prevenar 20 geëvalueerd.

Immuunresponsen na 3 en 4 doses bij een vaccinatieserie van 4 doses voor zuigelingen

In onderzoek 1011, uitgevoerd in de Verenigde Staten en Puerto Rico, werden 1.991 gezonde zuigelingen van 2 maanden (≥ 42 tot ≤ 98 dagen) op het moment van de toestemming en geboren bij >36 weken zwangerschap, gerandomiseerd (1:1) en gevaccineerd met Prevenar 20 of Prevenar 13 op de leeftijd van ongeveer 2, 4, 6 en 12 tot 15 maanden. De deelnemers kregen ook andere kindervaccins, waaronder een combinatievaccin met difterie, tetanus, pertussis (acellulair), hepatitis B

(rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en een *Haemophilus influenzae* type b-conjugaat (geadsorbeerd) bij alle 3 doses, en het combinatievaccin tegen de mazelen, bof, en rodehond, en het waterpokkenvaccin bij de peuterdosis. In het onderzoek mochten het rotavirus- en griepvaccin gelijktijdig worden toegediend.

Eén maand na de derde zuigelingendosis werd voldaan aan non-inferioriteit (NI) voor het verschil in percentages deelnemers met gespecificeerde serotypespecifieke IgG-concentraties (met een 10% NI-criterium) voor 9 van de 13 gematchte serotypen en werd niet voldaan aan NI voor 4 serotypen (serotype 3, 4, 9V en 23F) (tabel 3). Zes van de 7 extra serotypen voldeden ook aan het criterium voor non-inferioriteit bij vergelijking met het laagste resultaat voor een vaccinserotype in de Prevenar 13-groep (behalve serotype 3); serotype 12F voldeed niet aan het statistische non-inferioriteitscriterium. De IgG-GMC's 1 maand na dosis 3 van Prevenar 20 waren niet inferieur (met een 0,5 NI-criterium voor IgG geometrisch gemiddelde ratio (GMR)) aan die in de Prevenar 13-groep voor alle 13 gematchte serotypen. Aan het NI-criterium werd ook voldaan voor de 7 extra serotypen bij de laagste IgG-GMC (behalve serotype 3) van de vaccinserotypen in de Prevenar 13-groep (tabel 3).

De antilichaamconcentraties voor alle 7 extra serotypen waren significant hoger dan het overeenkomende serotype in de Prevenar 13-groep (tabel 3 en 4).

Eén maand na de peuterdosis werd voldaan aan NI voor IgG-GMC's (met een 0,5 NI-criterium voor IgG-GMR) voor alle 13 gematchte serotypen. Aan het NI-criterium werd ook voldaan voor de 7 extra serotypen bij de laagste IgG-GMC (behalve serotype 3) van de vaccinserotypen in de Prevenar 13-groep (tabel 4). Hoewel non-inferioriteit niet formeel werd getest voor dit eindpunt waren de waargenomen verschillen (Prevenar 20 – Prevenar 13) in percentages deelnemers met gespecificeerde serotypespecifieke IgG-concentraties 1 maand na dosis 4 groter dan -10% voor alle 13 gematchte serotypen behalve serotype 3 (-16,4%, BI -21,0%, -11,8%). Voor de 7 extra serotypen lagen de waargenomen verschillen in het percentage deelnemers met gespecificeerde serotypespecifieke IgG-concentraties 1 maand na dosis 4 tussen -11,5% (serotype 12F) en 1,8% (serotype 15B, 22F en 33F) (tabel 4).

Tabel 3. Percentage deelnemers met gespecificeerde pneumokokken-IgG-concentraties en pneumokokken-IgG-GMC's ($\mu\text{g/ml}$) één maand na dosis 3 van een serie van 4 doses, onderzoek 1011^a

| | Percentages deelnemers met gespecificeerde IgG-concentraties ^b | | | IgG-GMC's | | |
|------------------|---|--|--|--|--|-------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c =831-833 | Prevenar 13 N ^c =801-802 | Vershil (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^c =831-833 | Prevenar 13 N ^c =801-802 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95%-BI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95%-BI ^e) |
| Serotypen | | | | | | |
| 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) |

Tabel 3. Percentage deelnemers met gespecificeerde pneumokokken-IgG-concentraties en pneumokokken-IgG-GMC's ($\mu\text{g/ml}$) één maand na dosis 3 van een serie van 4 doses, onderzoek 1011^a

| | Percentages deelnemers met gespecificeerde IgG-concentraties ^b | | | IgG-GMC's | | |
|------------------------------------|---|--|---|--|--|-------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c =831-833 | Prevenar 13 N ^c =801-802 | Vershil (Prevenar 20 – Prevenar 13) % | Prevenar 20 N ^c =831-833 | Prevenar 13 N ^c =801-802 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | (95%-BI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95%-BI ^e) |
| Serotypen | | | | | | |
| 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) |
| Extra serotypen^f | | | | | | |
| 8 | 95,8 | 83,2 ^f | 12,6 (9,8; 15,6) | 1,80 | 0,91 ^g | 1,98 (1,81; 2,16) |
| 10A | 88,0 | 83,2 ^f | 4,8 (1,4; 8,3) | 1,21 | 0,91 ^g | 1,32 (1,18; 1,49) |
| 11A | 90,0 | 83,2 ^f | 6,9 (3,6; 10,2) | 1,39 | 0,91 ^g | 1,52 (1,39; 1,67) |
| 12F | 48,0 | 83,2 ^f | -35,1 (-39,4; -30,8) | 0,55 | 0,91 ^g | 0,60 (0,54; 0,67) |
| 15B | 97,0 | 83,2 ^f | 13,8 (11,1; 16,8) | 4,40 | 0,91 ^g | 4,82 (4,39; 5,30) |
| 22F | 98,7 | 83,2 ^f | 15,5 (12,9; 18,3) | 3,71 | 0,91 ^g | 4,06 (3,68; 4,48) |
| 33F | 89,3 | 83,2 ^f | 6,1 (2,8; 9,5) | 1,49 | 0,91 ^g | 1,64 (1,46; 1,83) |

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; dLIA = *Luminex-based direct immunoassay*; ELISA = *enzyme linked immunosorbent assay*; GMC = geometrisch gemiddelde concentratie (*geometric mean concentration*); GMR = geometrisch gemiddelde ratio (*geometric mean ratio*); IgG = immunoglobuline G; LLOQ = ondergrens van kwantificatie (*lower limit of quantitation*).

Opmerking: non-inferioriteit voor een serotype werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het procentuele verschil (Prevenar 20 – Prevenar 13) > -10% was of de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR (Prevenar 20 - Prevenar 13) voor dat serotype >0,5 was.

Opmerking: testresultaten onder de LLOQ werden bepaald op $0,5 \times \text{LLOQ}$ in de analyse.

- Onderzoek 1011 werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en op het grondgebied van Puerto Rico (NCT04382326).
- Gespecificeerde concentraties voor de Prevenar13-serotypen zijn afkomstig van een gepubliceerd overbruggingsonderzoek (Tan CY, *et al.* 2018) met resultaten van na primaire zuigelingendoses, vóór de peuterdosis en na de peuterdosis (schema van 3 zuigelingendoses gevolgd door een peuterdosis) behalve voor serotype 19A, waarbij alleen gebruik werd gemaakt van resultaten na primaire zuigelingendoses. Voor de extra 7 serotypen komen de gespecificeerde concentraties van een concordantie-evaluatie (klinische dLIA om ELISA te hertesten) van gegevens van fase 2-onderzoek B7471003, waarbij ook gebruik wordt gemaakt van het schema van 3 zuigelingendoses gevolgd door een peuterdosis.
- N = aantal deelnemers met geldige IgG-concentraties.
- Tweezijdig BI gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen.

Tabel 3. Percentage deelnemers met gespecificeerde pneumokokken-IgG-concentraties en pneumokokken-IgG-GMC's ($\mu\text{g/ml}$) één maand na dosis 3 van een serie van 4 doses, onderzoek 1011^a

| | Percentages deelnemers met gespecificeerde IgG-concentraties ^b | | | IgG-GMC's | | |
|------------------|---|--|--|--|--|-------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c =831-833 | Prevenar 13 N ^c =801-802 | Vershil (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^c =831-833 | Prevenar 13 N ^c =801-802 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95%-BI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95%-BI ^e) |
| Serotypen | | | | | | |

- e. GMC's, GMR's en de bijbehorende 2-zijdige BI's werden berekend door exponentie van de gemiddelden en de gemiddelde verschillen (Prevenar 20 – Prevenar 13) van de logaritme van de concentraties en de bijbehorende BI's (gebaseerd op de Student t-verdeling).
- f. Voor de procentuele verschillen van de 7 extra serotypen werden de IgG-resultaten van serotype 23F (Prevenar 13-serotype met het laagste percentage behalve serotype 3) in de Prevenar 13-groep gebruikt in de vergelijkingen voor non-inferioriteit. De percentages deelnemers met gespecificeerde IgG-concentraties voor serotype 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F en 33F in de Prevenar 13-groep waren respectievelijk 1,4%, 1,9%, 1,4%, 0,1%, 1,2%, 1,4% en 1,5%.
- g. Voor de GMR's van de 7 extra serotypen werden de IgG-resultaten van serotype 19A (Prevenar 13-serotype met de laagste GMC behalve serotype 3) in de Prevenar 13-groep gebruikt in de vergelijkingen voor non-inferioriteit. De IgG-GMC's voor serotype 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F en 33F in de Prevenar 13-groep waren respectievelijk 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,03 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$ en 0,02 $\mu\text{g/ml}$.

Tabel 4. Percentage deelnemers met gespecificeerde pneumokokken-IgG-concentraties en pneumokokken-IgG-GMC's ($\mu\text{g/ml}$) één maand na dosis 4 van een serie van 4 doses, onderzoek 1011^a

| | Percentage deelnemers met gespecificeerde IgG-concentraties ^b | | | IgG-GMC's | | |
|------------------|--|--|--|--|--|-------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c =753-755 | Prevenar 13 N ^c =744-745 | Vershil (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^c =753-755 | Prevenar 13 N ^c =744-745 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95%-BI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95%-BI ^e) |
| Serotypen | | | | | | |
| 1 | 95,5 | 98,1 | -2,6 (-4,5; -0,9) | 1,47 | 2,12 | 0,69 (0,63; 0,76) |
| 3 | 60,8 | 77,2 | -16,4 (-21,0; -11,8) | 0,56 | 0,85 | 0,66 (0,61; 0,73) |
| 4 | 98,8 | 98,9 | -0,1 (-1,3; 1,1) | 3,77 | 4,84 | 0,78 (0,70; 0,86) |
| 5 | 98,8 | 98,7 | 0,2 (-1,1; 1,4) | 1,87 | 2,51 | 0,74 (0,67; 0,82) |
| 6A | 99,5 | 99,9 | -0,4 (-1,2; 0,3) | 9,01 | 11,69 | 0,77 (0,70; 0,85) |
| 6B | 99,1 | 99,5 | -0,4 (-1,4; 0,6) | 4,01 | 5,74 | 0,70 (0,62; 0,79) |
| 7F | 99,5 | 99,9 | -0,4 (-1,2; 0,3) | 3,91 | 5,18 | 0,76 (0,70; 0,82) |
| 9V | 98,3 | 98,9 | -0,6 (-2,0; 0,6) | 3,44 | 4,30 | 0,80 (0,73; 0,88) |
| 14 | 99,2 | 99,6 | -0,4 (-1,4; 0,5) | 5,68 | 6,34 | 0,90 (0,81; 1,00) |
| 18C | 97,6 | 97,9 | -0,2 (-1,8; 1,3) | 3,46 | 4,69 | 0,74 (0,67; 0,82) |
| 19A | 99,9 | 99,7 | 0,1 | 3,53 | 4,13 | 0,85 |

Tabel 4. Percentage deelnemers met gespecificeerde pneumokokken-IgG-concentraties en pneumokokken-IgG-GMC's ($\mu\text{g/ml}$) één maand na dosis 4 van een serie van 4 doses, onderzoek 1011^a

| | Percentage deelnemers met gespecificeerde IgG-concentraties ^b | | | IgG-GMC's | | |
|------------------------|--|--|--|--|--|-------------------------------|
| | Prevenar 20 N ^c =753-755 | Prevenar 13 N ^c =744-745 | Vershil (Prevenar 20 – Prevenar 13) | Prevenar 20 N ^c =753-755 | Prevenar 13 N ^c =744-745 | Prevenar 20 /Prevenar 13 |
| | % | % | % (95%-BI ^d) | GMC ^e | GMC ^e | GMR (95%-BI ^e) |
| | | | (-0,5; 0,9) | | | (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) |
| Extra serotypen | | | | | | |
| 8 | 99,2 | 97,9 ^f | 1,4 (0,1; 2,8) | 3,97 | 2,12 ^g | 1,87 (1,71; 2,06) |
| 10A | 98,7 | 97,9 ^f | 0,8 (-0,5; 2,3) | 6,22 | 2,12 ^g | 2,94 (2,64; 3,26) |
| 11A | 98,7 | 97,9 ^f | 0,8 (-0,5; 2,3) | 3,53 | 2,12 ^g | 1,67 (1,51; 1,84) |
| 12F | 86,4 | 97,9 ^f | -11,5 (-14,3; -8,9) | 1,85 | 2,12 ^g | 0,88 (0,79; 0,97) |
| 15B | 99,6 | 97,9 ^f | 1,8 (0,7; 3,1) | 12,59 | 2,12 ^g | 5,95 (5,39; 6,55) |
| 22F | 99,6 | 97,9 ^f | 1,8 (0,7; 3,1) | 10,60 | 2,12 ^g | 5,01 (4,54; 5,52) |
| 33F | 99,6 | 97,9 ^f | 1,8 (0,7; 3,1) | 9,31 | 2,12 ^g | 4,40 (3,99; 4,85) |

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; dLIA = *Luminex-based direct immunoassay*; ELISA = *enzyme linked immunosorbent assay*; GMC = geometrisch gemiddelde concentratie (*geometric mean concentration*); GMR = geometrisch gemiddelde ratio (*geometric mean ratio*); IgG = immunoglobuline G; LLOQ = ondergrens van kwantificatie (*lower limit of quantitation*).

Opmerking: non-inferioriteit voor een serotype werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR (Prevenar 20 - Prevenar 13) voor dat serotype >0,5 was.

Opmerking: testresultaten onder de LLOQ werden bepaald op $0,5 \times \text{LLOQ}$ in de analyse.

- Onderzoek 1011 werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en op het grondgebied van Puerto Rico (NCT04382326).
- Gespecificeerde concentraties voor de Prevenar-13-serotypen zijn afkomstig van een gepubliceerd overbruggingsonderzoek (Tan CY, *et al.* 2018) met resultaten van na primaire zuigelingendoses, vóór de peuterdosis en na de peuterdosis (schema van 3 zuigelingendoses gevolgd door een peuterdosis) behalve voor serotype 19A, waarbij alleen gebruik werd gemaakt van resultaten na primaire zuigelingendoses. Voor de extra 7 serotypen komen de gespecificeerde concentraties van een concordantie-evaluatie (klinische dLIA om ELISA te hertesten) van gegevens van fase 2-onderzoek B7471003, waarbij ook gebruik wordt gemaakt van het schema van 3 zuigelingendoses gevolgd door een peuterdosis.
- N = aantal deelnemers met geldige IgG-concentraties.
- Tweezijdig BI gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen.
- GMC's, GMR's en de bijbehorende 2-zijdige BI's werden berekend door exponentie van de gemiddelden en de gemiddelde verschillen (Prevenar 20 – Prevenar 13) van de logaritme van de concentraties en de bijbehorende BI's (gebaseerd op de Student t-verdeling).
- Voor de procentuele verschillen van de 7 extra serotypen werden de IgG-resultaten van serotype 18C of 23F (Prevenar 13-serotype met het laagste percentage behalve serotype 3) in de Prevenar 13-groep gebruikt in de vergelijkingen. De percentages deelnemers met gespecificeerde IgG-concentraties voor serotype 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F en 33F in de Prevenar 13-groep waren respectievelijk 4,2%, 2,2%, 3,8%, 0,1%, 3,1%, 1,7% en 2,3%.
- Voor de GMR's van de 7 extra serotypen werden de IgG-resultaten van serotype 1 (Prevenar 13-serotype met de laagste GMC behalve serotype 3) in de Prevenar 13-groep gebruikt in de vergelijkingen voor non-inferioriteit. De IgG-GMC's voor serotype 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F en 33F in de Prevenar 13-groep waren respectievelijk 0,03 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,01 $\mu\text{g/ml}$, 0,02 $\mu\text{g/ml}$, 0,00 $\mu\text{g/ml}$ en 0,01 $\mu\text{g/ml}$.

De OPA-GMT's voor de 13 gematchte serotypen in de Prevenar 20-groep 1 maand na de derde zuigelingendosis waren over het algemeen vergelijkbaar met de OPA-GMT's in de Prevenar 13-groep en waren voor de meeste serotypen na de peuterdosis iets lager dan in de Prevenar 13-groep. Er bestaat variabiliteit van de OPA-gegevens als gevolg van de kleine steekproefgrootten, en de interpretatie van de klinische relevantie van iets lagere OPA-GMT's is onbekend. De waargenomen OPA-GMT's voor de 7 extra serotypen waren in de Prevenar 20-groep aanzienlijk hoger dan in de Prevenar 13-groep. Prevenar 20-immuunresponsen vertonen ook een stijging van IgG-concentraties en OPA-GMT's na de peuterdosis, wat erop wijst dat een geheugenrespons werd opgewekt door de 3 zuigelingendoses.

IgG-immuunrespons op pneumokokken na 2 en 3 doses van een vaccinatieserie van 3 doses

In onderzoek 1012 werden 1.204 zuigelingen van 2 maanden (≥ 42 tot ≤ 112 dagen) op het moment van de toestemming en geboren bij >36 weken zwangerschap gerandomiseerd (1:1) en gevaccineerd met Prevenar 20 of Prevenar 13. De eerste dosis werd gegeven bij opname in het onderzoek, een tweede dosis werd ongeveer 2 maanden later gegeven en de derde dosis werd gegeven op de leeftijd van ongeveer 11 tot 12 maanden.

Eén maand na 2 zuigelingendoses waren de waargenomen IgG-GMC's voor 9 van de 13 gematchte serotypen niet inferieur aan die in de Prevenar 13-groep, en 4 van de 13 gematchte serotypen (6A, 6B, 9V en 23F) voldeden niet aan het tweevoudige statistische non-inferioriteitscriterium. De percentages deelnemers met vooraf gedefinieerde serotypespecifieke IgG-concentraties 1 maand na dosis 2 van Prevenar 20 voor 4 van de 13 gematchte serotypen waren niet inferieur aan die van de Prevenar 13-groep op basis van een non-inferioriteitscriterium van 10%; en 9 van de 13 gematchte serotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C en 23F) voldeden niet aan het statistische non-inferioriteitscriterium.

Voor de 7 extra serotypen waren de immuunresponsen na Prevenar 20 niet inferieur aan de laagste IgG-GMC tussen de 13 serotypen (serotype 6B) in Prevenar 13. Voor de 7 extra serotypen waren de percentages deelnemers met een gespecificeerde serotype-specifieke IgG concentratie 1 maand na dosis 2 van Prevenar 20 voor 5 van de 7 additionele serotypen niet inferieur aan het serotype met het laagste percentage tussen de 13 serotypen (serotype 6B) in de Prevenar 13-groep, en serotypen 10A en 12F voldeden niet aan het statistische non-inferioriteitscriterium. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend. Bovendien waren de IgG-GMC's voor de 7 extra serotypen hoger in vergelijking met de IgG-GMC's van de overeenkomende serotypen in de Prevenar 13-groep na de twee zuigelingendoses.

Eén maand na de derde (peuter)dosis waren de waargenomen IgG-GMC's van Prevenar 20 niet inferieur aan de Prevenar 13-groep voor 12 van de 13 gematchte serotypen, behalve voor serotype 6B, en alle 7 extra serotypen waren niet inferieur aan de laagste IgG-GMC in de Prevenar 13-groep. Bovendien waren de IgG-GMC's voor de 7 extra serotypen hoger in vergelijking met de IgG-GMC's van de overeenkomende serotypen in de Prevenar 13-groep na de peuterdosis. De functionele responsen, zoals gemeten door OPA-GMT's, voor de 13 gematchte serotypen 1 maand na de tweede zuigelingendosis en 1 maand na de peuterdosis in de Prevenar 20-groep waren over het algemeen vergelijkbaar met de waargenomen OPA-GMT's in de Prevenar 13-groep voor de meeste serotypen, en de waargenomen OPA-GMT's waren aanzienlijk hoger voor de 7 extra serotypen op beide tijdstippen in de Prevenar 20-groep dan in de Prevenar 13-groep. Er werd een stijging waargenomen in de IgG- en OPA-antilichaamresponsen na Prevenar 20 na dosis 2 tot na dosis 3 voor alle 20 serotypen, met inbegrip van de serotypen met gemiste non-inferioriteit, wat duidt op immunologisch geheugen.

Kinderen van 15 maanden tot 18 jaar (onderzoek 1014)

In een multicentrisch, enkelarmig onderzoek (onderzoek 1014) werden deelnemers in het onderzoek opgenomen per leeftijdsgroep (ongeveer 200 deelnemers per groep) om een enkelvoudige dosis Prevenar 20 te krijgen zoals hieronder beschreven.

Kinderen van 15 maanden tot 24 maanden die eerder werden gevaccineerd met Prevenar 13

In de leeftijdsgroep van 15 maanden tot 24 maanden waren de deelnemers eerder gevaccineerd met 3 of 4 doses Prevenar 13. Voor alle 20 vaccinserotypen werden stijgingen in IgG-concentraties waargenomen vanaf vóór tot 1 maand na Prevenar 20. De waargenomen IgG geometrisch gemiddelde stijgingsfactoren (GMFR's, *geometric mean fold rises*) voor de 7 extra serotypen lagen tussen 27,9 en 1.847,7.

Kinderen van 24 maanden tot 5 jaar die eerder werden gevaccineerd met Prevenar 13

In de leeftijdsgroep van 24 maanden tot 5 jaar waren de deelnemers eerder gevaccineerd met 3 of 4 doses Prevenar 13. Voor alle 20 vaccinserotypen werden stijgingen in IgG-concentraties waargenomen vanaf vóór tot 1 maand na Prevenar 20. De waargenomen IgG-GMFR's voor de 7 extra serotypen lagen tussen 36,6 en 796,2. Voor de 7 extra serotypen had 71,2% tot 94,6% een ≥ 4 -voudige stijging in OPA-titers.

Kinderen van 5 jaar tot 18 jaar die eerder niet of wel werden gevaccineerd met Prevenar 13

In de leeftijdsgroep van 5 jaar tot 10 jaar en van 10 jaar tot 18 jaar konden de deelnemers ongevaccineerd zijn of eerder gevaccineerd met Prevenar 13. Prevenar 20 wekte een robuuste IgG- en OPA-immunrespons op de 20 vaccinserotypen op na een enkelvoudige dosis bij deelnemers van 5 jaar tot 18 jaar. De OPA-GMFR's lagen tussen 11,5 en 499,0 voor de 7 extra serotypen en voor alle 20 vaccinserotypen werden stijgingen in de OPA-GMT's waargenomen.

Premature zuigelingen

Er zijn geen immunogeniciteitsgegevens beschikbaar van Prevenar 20 bij premature zuigelingen. Gebaseerd op ervaring met Prevenar en Prevenar 13 worden bij premature zuigelingen wel immunresponsen opgewekt, maar kunnen ze lager zijn dan bij à terme zuigelingen. De veiligheid en verdraagbaarheid van Prevenar 20 werden geëvalueerd in een fase 3-onderzoek (onderzoek 1013), met 111 laat premature zuigelingen (zuigelingen geboren bij 34 tot minder dan 37 weken zwangerschap) onder de totale onderzoekspopulatie. De deelnemers werden gerandomiseerd naar een serie van 4 doses Prevenar 20 (N=77) of Prevenar 13 (N=34).

Klinische onderzoeken naar Prevenar 20 bij volwassenen

Drie klinische fase 3-onderzoeken, B7471006, B7471007 en B7471008 (onderzoek 1006, onderzoek 1007 en onderzoek 1008) werden uitgevoerd in de Verenigde Staten en Zweden om de immunogeniciteit van Prevenar 20 te beoordelen in verschillende volwassen leeftijdsgroepen en bij deelnemers die naïef waren voor een pneumokokkenvaccin of eerder waren gevaccineerd met Prevenar 13, PPSV23, of beide.

In elk onderzoek werden deelnemers opgenomen die gezond waren of immunocompetent met stabiele onderliggende aandoeningen, waaronder chronische cardiovasculaire ziekte, chronische longziekte, nieraandoeningen, diabetes mellitus, chronische leverziekte en medische risicoaandoeningen en medisch risicogedrag (bijv. roken) waarvan bekend is dat ze het risico op ernstige pneumokokkenpneumonie en *invasive pneumococcal disease* (IPD) verhogen. In het hoofdonderzoek (onderzoek 1007) werden deze risicofactoren vastgesteld bij 34%, 32% en 26% van de deelnemers van respectievelijk 60 jaar en ouder, 50 tot en met 59 jaar, en 18 tot en met 49 jaar. Een stabiele medische aandoening was gedefinieerd als een medische aandoening waarvoor geen grote verandering in behandeling in de voorafgaande 6 weken nodig was (d.w.z. verandering naar een nieuwe behandelingscategorie als gevolg van verergerende ziekte) of waarvoor geen ziekenhuisopname voor verergerende ziekte nodig was in de 12 weken vóór ontvangst van het onderzoeksvaccin.

In elk onderzoek werden de immunresponsen die werden opgewekt door Prevenar 20 en de controlepneumokokkenvaccins gemeten met behulp van een test op opsonofagocytair activiteit (OPA, *opsonophagocytic activity*). OPA-testen meten functionele antilichamen tegen *S. pneumoniae*.

Vergelijking van immuunresponsen van Prevenar 20 met Prevenar 13 en PPSV23

In een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, dubbelblind, klinisch non-inferioriteitsonderzoek (hoofdonderzoek 1007) naar Prevenar 20 in de Verenigde Staten en Zweden werden pneumokokkenvaccin-naïeve deelnemers van 18 jaar en ouder opgenomen in 1 van de 3 cohorten, gebaseerd op hun leeftijd op het moment van opname in het onderzoek (18 tot en met 49, 50 tot en met 59, en ≥ 60 jaar) en gerandomiseerd naar toediening van Prevenar 20 of een controlevaccin. Deelnemers van 60 jaar en ouder werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar het krijgen van Prevenar 20 (n=1.507), 1 maand later gevolgd door toediening van een placebo met een fysiologische zoutoplossing of Prevenar 13 (n=1.490), met de toediening van PPSV23 1 maand later. Deelnemers van 18 tot en met 49 jaar en 50 tot en met 59 jaar werden willekeurig toegewezen (in een verhouding van 3:1); zij kregen een dosis Prevenar 20 (18 tot en met 49 jaar: n=335; 50 tot en met 59 jaar: n=334) of Prevenar 13 (18 tot en met 49 jaar: n=112; 50 tot en met 59 jaar: n=111).

Serotypespecifieke OPA-GMT's werden gemeten vóór de eerste vaccinatie en 1 maand na elke vaccinatie. Aan non-inferioriteit van immuunresponsen (OPA-GMT's 1 maand na vaccinatie, met Prevenar 20 vergeleken met een controlevaccin voor een serotype) werd voldaan indien de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMT-ratio (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) voor dat serotype hoger was dan 0,5.

Bij deelnemers van 60 jaar en ouder waren de immuunresponsen op alle 13 overeenkomende serotypen opgewekt door Prevenar 20 niet inferieur aan die opgewekt door Prevenar 13 1 maand na vaccinatie. Over het algemeen werden met Prevenar 20 voor de overeenkomende serotypen numeriek lagere geometrisch gemiddelde titers waargenomen dan met Prevenar 13 (tabel 5). De klinische relevantie van deze bevinding is echter niet bekend.

De immuunresponsen die werden opgewekt door Prevenar 20 op 6/7 extra serotypen waren niet inferieur aan die opgewekt door PPSV23 op dezelfde serotypen 1 maand na vaccinatie. De respons op serotype 8 haalde het vooraf gespecificeerde statistische criterium voor non-inferioriteit niet (de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMT-ratio is 0,49 in plaats van $>0,50$) (tabel 5). De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend. Ondersteunende analyses voor andere eindpunten voor serotype 8 in de Prevenar 20-groep lieten gunstige resultaten zien. Deze omvatten een GMFR van 22,1 van vóór de vaccinatie tot 1 maand na de vaccinatie. 77,8% van de deelnemers bereikte een ≥ 4 -voudige stijging in OPA-titers van vóór de vaccinatie tot 1 maand na de vaccinatie, en 92,9% van de deelnemers bereikte OPA-titers \geq de ondergrens van kwantificatie (LLOQ, *lower limit of quantification*) 1 maand na de vaccinatie.

Tabel 5. OPA-GMT's 1 maand na vaccinatie bij deelnemers van 60 jaar en ouder die Prevenar 20 toegediend kregen vergeleken met Prevenar 13 voor de 13 overeenkomende serotypen en met PPSV23 voor de 7 extra serotypen (onderzoek 1007)^{a,b,c,d}

| | Prevenar 20 (N=1.157-1.430) | Prevenar 13 (N=1.390-1.419) | PPSV23 (N=1201-1319) | Vergelijking vaccin | |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|
| | | | | GMT-ratio ^e | 95%-BI ^e |
| | GMT ^e | GMT ^e | GMT ^e | | |
| Serotype | | | | | |
| 1 | 123 | 154 | | 0,80 | 0,71; 0,90 |
| 3 | 41 | 48 | | 0,85 | 0,78; 0,93 |
| 4 | 509 | 627 | | 0,81 | 0,71; 0,93 |
| 5 | 92 | 110 | | 0,83 | 0,74; 0,94 |
| 6A | 889 | 1.165 | | 0,76 | 0,66; 0,88 |
| 6B | 1.115 | 1.341 | | 0,83 | 0,73; 0,95 |
| 7F | 969 | 1.129 | | 0,86 | 0,77; 0,96 |
| 9V | 1.456 | 1.568 | | 0,93 | 0,82; 1,05 |
| 14 | 747 | 747 | | 1,00 | 0,89; 1,13 |

Tabel 5. OPA-GMT's 1 maand na vaccinatie bij deelnemers van 60 jaar en ouder die Prevenar 20 toegediend kregen vergeleken met Prevenar 13 voor de 13 overeenkomende serotypen en met PPSV23 voor de 7 extra serotypen (onderzoek 1007)^{a,b,c,d}

| | Prevenar 20 (N=1.157-1.430) | Prevenar 13 (N=1.390-1.419) | PPSV23 (N=1201-1319) | Vergelijking vaccin | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|
| | | | | GMT-ratio ^c | 95%-BI ^c |
| | GMT ^e | GMT ^e | GMT ^e | | |
| 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 |
| Extra serotypen | | | | | |
| 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 |

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer (*geometric mean titre*);

LLOQ = ondergrens van kwantificatie (*lower limit of quantitation*); N = aantal deelnemers;

OPA = opsonofagocytair activiteit (*opsonophagocytic activity*);

PPSV23 = pneumokokkenpolysacharidenvaccin (23-valent).

- Onderzoek 1007 werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Zweden.
- Aan non-inferioriteit voor een serotype werd voldaan indien de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMT-ratio (ratio van Prevenar 20/comparator) hoger was dan 0,5 (2-voudig criterium voor non-inferioriteit).
- Testresultaten onder de LLOQ werden bepaald op $0,5 \times$ LLOQ in de analyse.
- Evalueerbare immunogeniciteitspopulatie.
- GMT's en GMT-ratio's en de bijbehorende 2-zijdige BI's werden gebaseerd op analyse van log-getransformeerde OPA-titers met behulp van een regressiemodel met vaccingroep, geslacht, rookstatus, leeftijd bij vaccinatie in jaren en log-getransformeerde OPA-titers in de uitgangssituatie.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 tot en met 59 jaar

In onderzoek 1007 werden deelnemers van 50 tot en met 59 jaar en deelnemers van 18 tot en met 49 jaar willekeurig toegewezen (in een verhouding van 3:1) naar 1 vaccinatie met Prevenar 20 of Prevenar 13. Serotypespecifieke OPA-GMT's werden gemeten vóór de vaccinatie en 1 maand na de vaccinatie. Bij beide vaccins werden bij jongere deelnemers hogere immunoresponsen waargenomen dan bij oudere deelnemers. Er werd een non-inferioriteitsanalyse van Prevenar 20 in de jongere leeftijdsgroep versus Prevenar 20 bij deelnemers van 60 tot en met 64 jaar per serotype uitgevoerd om de indicatie bij volwassenen van 18 tot en met 49 jaar en van 50 tot en met 59 jaar te ondersteunen. Aan non-inferioriteit werd voldaan indien de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMT-ratio (Prevenar 20 bij deelnemers van 18 tot en met 49 jaar / 60 tot en met 64 jaar en bij deelnemers van 50 tot en met 59 jaar / 60 tot en met 64 jaar) voor elk van de 20 serotypen $>0,5$ was. Prevenar 20 wekte immunoresponsen op alle 20 vaccinsertypen op in de twee jongere leeftijdsgroepen die niet inferieur waren aan de responsen bij deelnemers van 60 tot en met 64 jaar, 1 maand na de vaccinatie (tabel 6).

Hoewel niet gepland als een actieve controle voor de beoordeling van de immunogeniciteit in het onderzoek, liet een beschrijvende post-hocanalyse bij deelnemers van 18 tot en met 59 jaar, 1 maand na Prevenar 20, voor de overeenkomende serotypen over het algemeen numeriek lagere OPA-GMT's zien dan met Prevenar 13. De klinische relevantie van deze bevinding is echter niet bekend.

Zoals hierboven vermeld werden personen met risicofactoren in dit onderzoek opgenomen. In alle onderzochte leeftijdsgroepen werd in het algemeen een numeriek lagere immunorespons

waargenomen bij deelnemers met risicofactoren, in vergelijking met deelnemers zonder risicofactoren. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

Tabel 6. Vergelijkingen van OPA-GMT's 1 maand na Prevenar 20 bij deelnemers van 18 tot en met 49 jaar of 50 tot en met 59 jaar met deelnemers van 60 tot en met 64 jaar (onderzoek 1007)^{a,b,c,d}

| | 18-49 jaar (N=251-317) | 60-64 jaar (N=765-941) | 18-49 jaar vergeleken met 60-64 jaar | 50-59 jaar (N=266-320) | 60-64 jaar (N=765-941) | 50-59 jaar vergeleken met 60-64 jaar |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---------------------------|---------------------------|---|
| | GMT ^e | GMT ^e | GMT-ratio ^e (95%-BI) ^e | GMT ^e | GMT ^e | GMT-ratio ^e (95%-BI) ^e |
| Serotype | | | | | | |
| 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) |
| Extra serotypen | | | | | | |
| 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) |

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer (*geometric mean titre*); LLOQ = ondergrens van kwantificatie (*lower limit of quantitation*); N = aantal deelnemers; OPA = opsonofagocytair activiteit (*opsonophagocytic activity*); PPSV23 = pneumokokkenpolysacharidenvaccin (23-valent).

- Onderzoek 1007 werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Zweden.
- Aan non-inferioriteit voor een serotype werd voldaan indien de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMT-ratio (ratio jongere leeftijdsgroep/leeftijdsgroep 60 tot en met 64 jaar) hoger was dan 0,5 (2-voudig criterium voor non-inferioriteit).
- Testresultaten onder de LLOQ werden bepaald op $0,5 \times \text{LLOQ}$ in de analyse.
- Evalueerbare immunogeniciteitspopulatie.
- GMT's, GMT-ratio's en de bijbehorende 2-zijdige BI's waren gebaseerd op analyse van log-getransformeerde OPA-titers met behulp van een regressiemodel met leeftijdsgroep, geslacht, rookstatus en log-getransformeerde OPA-titers in de uitgangssituatie. De vergelijkingen tussen deelnemers van 18 tot en met 49 jaar en deelnemers van 60 tot en met 64 jaar en tussen deelnemers van 50 tot en met 59 jaar en deelnemers van 60 tot en met 64 jaar waren gebaseerd op afzonderlijke regressiemodellen.

Immunogeniciteit van Prevenar 20 bij volwassenen die eerder zijn gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin

In een gerandomiseerd, open-label, klinisch fase 3-onderzoek (onderzoek 1006) werden immuunresponsen op Prevenar 20 beschreven bij deelnemers van 65 jaar en ouder die eerder gevaccineerd waren met PPSV23, met Prevenar 13, of met Prevenar 13 gevolgd door PPSV23. De deelnemers die eerder gevaccineerd waren met Prevenar 13 (alleen Prevenar 13 of gevolgd door PPSV23) werden in het onderzoek opgenomen in centra in de Verenigde Staten, terwijl deelnemers die eerder gevaccineerd waren met alleen PPSV23 ook in het onderzoek werden opgenomen vanuit Zweedse centra (35,5% in die categorie).

Prevenar 20 wekte immuunresponsen op alle 20 vaccinserotypen op bij deelnemers van 65 jaar en ouder met eerdere pneumokokkenvaccinatie (tabel 7). Bij deelnemers in beide groepen die eerder PPSV23-vaccinaties kregen, waren de immuunresponsen lager.

Tabel 7. Pneumokokken-OPA-GMT's vóór en 1 maand na Prevenar 20 bij deelnemers van 65 jaar en ouder met eerdere pneumokokkenvaccinatie (onderzoek 1006)^{a,b,c,d}

| | Alleen eerder PPSV23 | | Alleen eerder Prevenar 13 | | Eerder Prevenar 13 en PPSV23 | |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | Vóór vaccinatie (N=208-247) | Na vaccinatie (N=216-246) | Vóór vaccinatie (N=210-243) | Na vaccinatie (N=201-243) | Vóór vaccinatie (N=106-121) | Na vaccinatie (N=102-121) |
| | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e |
| Serotype | | | | | | |
| 1 | 24 (20; 28) | 51 (42; 62) | 34 (28; 41) | 115 (96; 138) | 42 (32; 56) | 82 (61; 110) |
| 3 | 13 (11; 15) | 31 (27; 36) | 15 (13; 18) | 54 (47; 63) | 20 (17; 25) | 39 (32; 48) |
| 4 | 29 (23; 35) | 150 (118; 190) | 67 (53; 84) | 335 (274; 410) | 73 (53; 101) | 194 (143; 262) |
| 5 | 27 (24; 31) | 63 (53; 75) | 38 (32; 44) | 87 (73; 104) | 47 (37; 59) | 83 (65; 108) |
| 6A | 57 (46; 70) | 749 (577; 972) | 125 (99; 158) | 1.081 (880; 1.327) | 161 (116; 224) | 1.085 (797; 1.478) |
| 6B | 107 (86; 133) | 727 (574; 922) | 174 (138; 219) | 1.159 (951; 1.414) | 259 (191; 352) | 1.033 (755; 1.415) |
| 7F | 156 (132; 184) | 378 (316; 452) | 210 (175; 251) | 555 (467; 661) | 206 (164; 258) | 346 (277; 432) |
| 9V | 203 (171; 241) | 550 (454; 667) | 339 (282; 408) | 1.085 (893; 1.318) | 352 (270; 459) | 723 (558; 938) |
| 14 | 212 (166; 270) | 391 (315; 486) | 282 (224; 356) | 665 (554; 798) | 336 (238; 473) | 581 (434; 777) |

Tabel 7. Pneumokokken-OPA-GMT's vóór en 1 maand na Prevenar 20 bij deelnemers van 65 jaar en ouder met eerdere pneumokokkenvaccinatie (onderzoek 1006)^{a,b,c,d}

| | Alleen eerder PPSV23 | | Alleen eerder Prevenar 13 | | Eerder Prevenar 13 en PPSV23 | |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | Vóór vaccinatie (N=208-247) | Na vaccinatie (N=216-246) | Vóór vaccinatie (N=210-243) | Na vaccinatie (N=201-243) | Vóór vaccinatie (N=106-121) | Na vaccinatie (N=102-121) |
| | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e | GMT (95%-BI) ^e |
| 18C | 173 (137; 218) | 552 (445; 684) | 219 (177; 272) | 846 (693; 1.033) | 278 (209; 369) | 621 (470; 821) |
| 19A | 82 (66; 100) | 239 (197; 288) | 124 (100; 153) | 365 (303; 440) | 182 (141; 235) | 341 (264; 439) |
| 19F | 61 (52; 71) | 159 (131; 192) | 89 (74; 107) | 242 (199; 294) | 120 (94; 154) | 218 (168; 282) |
| 23F | 23 (18; 28) | 152 (115; 199) | 48 (37; 62) | 450 (358; 566) | 66 (46; 94) | 293 (204; 420) |
| Extra serotypen | | | | | | |
| 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) |

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer (*geometric mean titre*); LLOQ = ondergrens van kwantificatie (*lower limit of quantitation*); N = aantal deelnemers; OPA = opsonofagocytair activiteit (*opsonophagocytic activity*); PPSV23 = pneumokokkenpolysacharidenvaccin (23-valent).

- Onderzoek 1006 werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Zweden.
- Testresultaten onder de LLOQ werden bepaald op $0,5 \times$ LLOQ in de analyse.
- Evalueerbare immunogeniciteitspopulatie.
- Open-label toediening van Prevenar 20.
- 2-zijdige BI's gebaseerd op de Student t-verdeling.

Immuunresponsen in speciale populaties

Personen met de hieronder beschreven aandoeningen hebben een verhoogd risico op pneumokokkenziekte.

Onderzoeken bij personen met SCD, hiv en HSCT zijn niet uitgevoerd met Prevenar 20.

Er is ervaring beschikbaar uit klinische onderzoeken met Prevenar 13 (een pneumokokkenconjugaatvaccin dat bestaat uit 13 polysacharidenconjugaten die ook in Prevenar 20 zitten) bij kinderen en volwassenen met een hoger risico op pneumokokkeninfectie, onder wie immuungecompromitteerde kinderen en volwassenen met een hiv-infectie of HSCT, en kinderen met SCD.

Gezonde deelnemers of deelnemers met stabiele, niet-immuuncompromitterende chronische medische aandoeningen hadden in alle geanalyseerde leeftijdsgroepen met Prevenar 20 een lagere immuunrespons dan met Prevenar 13, ondanks het feit dat werd voldaan aan de vooraf gedefinieerde marges voor non-inferioriteit. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

Sikkelcelziekte (SCD)

Een open-label, enkelarmig onderzoek is uitgevoerd met 2 doses Prevenar 13, met een tussenpoos van 6 maanden gegeven, bij 158 kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar met SCD die eerder waren gevaccineerd met één of meer doses van een 23-valent pneumokokkenpolysacharidenvaccin ten minste 6 maanden vóór opname in het onderzoek. Na de eerste vaccinatie bracht Prevenar 13 antilichaamconcentraties teweeg, gemeten aan de hand van zowel de IgG-GMC's als de OPA-GMT's, die statistisch significant hoger waren dan de concentraties vóór de vaccinatie. Na de tweede dosis waren de immuunresponsen vergelijkbaar met die na de eerste dosis. Eén jaar na de tweede dosis waren de antilichaamconcentraties, gemeten aan de hand van zowel de IgG-GMC's als de OPA-GMT's, hoger dan de concentraties vóór de eerste dosis Prevenar 13, behalve voor de IgG-GMC's voor serotype 3 en 5 die numeriek vergelijkbaar waren.

Hiv-infectie

Niet eerder met een pneumokokkenvaccin gevaccineerde kinderen en volwassenen

In onderzoek 6115A1-3002 (B1851021) werden 151 deelnemers van 6 tot 18 jaar en 152 deelnemers van ≥ 18 jaar met een hiv-infectie ($CD4 \geq 200$ cellen/ μ l, virusaantal < 50.000 kopieën/ml, vrij van actief verworven immunodeficiëntiesyndroom [aids]-gerelateerde ziekte) en niet eerder gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin opgenomen, en zij kregen 3 doses Prevenar 13. Vervolgens werd in navolging van de algemene aanbevelingen een enkelvoudige dosis PPSV23 toegediend. De vaccins werden toegediend met intervallen van 1 maand. Ongeveer 1 maand na elke dosis van het vaccin werden bij 128 tot 133 beoordeelbare deelnemers van 6 tot 18 jaar en bij 131 tot 137 evalueerbare deelnemers van ≥ 18 jaar de immuunresponsen beoordeeld. Na de eerste dosis bracht Prevenar 13 antilichaamconcentraties teweeg, gemeten aan de hand van de IgG-GMC's en OPA-GMT's, die statistisch significant hoger waren dan de concentraties vóór de vaccinatie. Na de tweede en derde dosis Prevenar 13 waren de immuunresponsen vergelijkbaar met of hoger dan die na de eerste dosis.

Eerder met PPSV23 gevaccineerde volwassenen

In onderzoek 6115A1-3017 (B1851028) werden de immuunresponsen beoordeeld bij 329 deelnemers van ≥ 18 jaar met een hiv-infectie (aantal $CD4^+$ T-cellen ≥ 200 cellen/ μ l en virusaantal < 50.000 kopieën/ml) die eerder waren gevaccineerd met PPSV23, toegediend ten minste 6 maanden vóór opname in het onderzoek. De deelnemers kregen 3 doses Prevenar 13: bij opname in het onderzoek, 6 maanden en 12 maanden na de eerste dosis Prevenar 13. Na de eerste vaccinatie bracht Prevenar 13 antilichaamconcentraties teweeg, gemeten met GMC's voor IgG en OPA-GMT's, die statistisch significant hoger waren dan de concentraties vóór de vaccinatie. Na de tweede en derde dosis Prevenar 13 waren de immuunresponsen vergelijkbaar met of hoger dan die na de eerste dosis. Deelnemers die eerder 2 of meer doses PPSV23 kregen, vertoonden een immuunrespons die vergelijkbaar was met die van deelnemers die eerder een enkelvoudige dosis kregen.

Hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

In onderzoek 6115A1-3003 (B1851022) werden 61 deelnemers van 2 tot 18 jaar en 190 deelnemers van ≥ 18 jaar met een allogene HSCT opgenomen. Zij kregen 3 doses Prevenar 13 met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis werd 3 tot 6 maanden na de HSCT toegediend. Een vierde (booster-) dosis Prevenar 13 werd 6 maanden na de derde dosis toegediend. In navolging van de algemene aanbevelingen werd 1 maand na de vierde dosis Prevenar 13 een enkelvoudige dosis PPSV23 toegediend. Ongeveer 1 maand na de vaccinatie werden de immuunresponsen zoals gemeten met IgG-GMC's bij 41 tot 52 beoordeelbare deelnemers van 2 tot 18 jaar en bij 127 tot 159 evalueerbare deelnemers van ≥ 18 jaar beoordeeld. Prevenar 13 bracht na elke dosis verhoogde antilichaamconcentraties teweeg. De immuunresponsen na de vierde dosis Prevenar 13 waren significant verhoogd voor alle serotypen, vergeleken met die na de derde dosis, met uitzondering van serotype 3 in de leeftijdsgroep van 2 tot 18 jaar. Over het geheel genomen hadden de deelnemers van

2 tot 18 jaar over het algemeen hogere serotypespecifieke immuunresponsen dan degenen van ≥ 18 jaar.

Uit dit onderzoek is gebleken dat 4 doses Prevenar 13 serum-IgG-concentraties teweegbrengen die vergelijkbaar zijn met serum-IgG-concentraties die worden geïnduceerd door een enkelvoudige dosis bij gezonde deelnemers van dezelfde leeftijdsgroep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Prevenar 20 in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van ziekte veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Invasieve pneumokokkenziekte (IPD)

De vaccinwerkzaamheid van Prevenar 13 tegen vaccinsertype IPD werd geëvalueerd in het SpIDnet-onderzoek, een geïntensiveerd IPD-bewakingsproject in meerdere landen in Europa. Gebaseerd op gegevens over een periode van 6 jaar (2012-2018) van 10 centra in 7 Europese landen die Prevenar 13 gebruikten, was de werkzaamheid tegen IPD veroorzaakt door serotypen in het vaccin bij kinderen van <5 jaar 84,2% (95%-BI, 79,0-88,1) en 88,7% (95%-BI, 81,7-92,7) bij kinderen die respectievelijk ≥ 1 dosis Prevenar 13 en een volledig vaccinatieschema kregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Barnsteenzuur
Polysorbaat 80
Water voor injecties

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Voorgevulde spuiten moeten horizontaal in de koelkast worden bewaard om de resuspenderingstijd zo kort mogelijk te houden.

Niet in de vriezer bewaren. Weggooien indien het vaccin bevroren is geweest.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het vaccin onmiddellijk te worden gebruikt zodra het uit de koelkast is gehaald.

Stabiliteitsgegevens wijzen erop dat het vaccin stabiel is gedurende 96 uur wanneer het wordt bewaard bij temperaturen van 8°C tot 25°C, of 72 uur wanneer het wordt bewaard bij temperaturen van 0°C tot 2°C. Aan het einde van deze perioden dient Prevenar 20 te worden gebruikt of afgevoerd. Deze gegevens zijn bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke temperatuurafwijkingen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een afsluitdopje (synthetisch rubber van gemengd isopreen/bromobutyl) en een zuigerstop (chlorobutylrubber).

Verpakkingsgrootten van 1, 10 en 50 voorgevulde spuiten, met of zonder naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

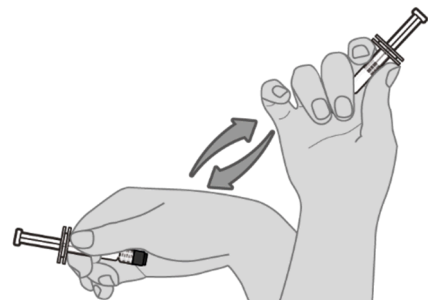
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens opslag kan een witte neerslag en een helder supernatant ontstaan in de voorgevulde spuit die de suspensie bevat. Voorgevulde spuiten moeten horizontaal worden bewaard om de resuspenderingstijd zo kort mogelijk te houden.

Voorbereiding voor toediening

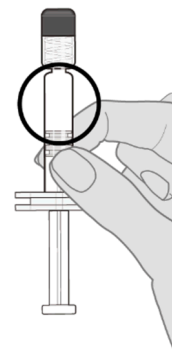
Stap 1. Resuspendering van het vaccin

Houd de voorgevulde spuit horizontaal tussen duim en wijsvinger en schud krachtig totdat de inhoud van de spuit een homogene witte suspensie is. Gebruik het vaccin niet als het niet geresuspendeerd kan worden.



Stap 2. Visuele inspectie

Controleer het vaccin vóór toediening visueel op grote vaste deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als er grote vaste deeltjes of verkleuring aanwezig zijn. Als het vaccin er niet uitziet als een homogene witte suspensie, herhaal dan stap 1 en stap 2.



Stap 3. Verwijder de dop van de spuit

Verwijder de afsluitdop van de Luer-lockadapter door de dop langzaam tegen de wijzers van de klok in te draaien terwijl u de Luer-lockadapter vasthoudt.



NB: Let erop dat de uitgetrokken zuigerstaaf niet wordt ingedrukt terwijl de dop van de spuit wordt verwijderd.

Stap 4. Bevestig een steriele naald

Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire toediening op de voorgevulde spuit door de Luer-lockadapter vast te houden en de naald met de klok mee te draaien.

Al het ongebruikte vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1612/001
EU/1/21/1612/002
EU/1/21/1612/003
EU/1/21/1612/004
EU/1/21/1612/005
EU/1/21/1612/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ierland

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit vaccin worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving | Uiterste datum |
|---|--------------------------------------|
| 1. Om de langetermijnwerkzaamheid van Prevenar 20 voor actieve immunisatie ter preventie van pneumonie veroorzaakt door <i>Streptococcus pneumoniae</i> verder te onderzoeken, dient de vergunninghouder het volgende onderzoek uit te voeren en daarvan de resultaten van meerdere landen in te dienen: onderzoek B7471015, een fase 4-onderzoek met een testnegatief ontwerp om de werkzaamheid te beoordelen van Prevenar 20 tegen radiologisch bevestigde, buiten het ziekenhuis opgelopen vaccintype pneumonie bij volwassenen ≥ 65 jaar oud. | CSR uiterlijk indienen op 31/12/2027 |
| 2. Om de langetermijnwerkzaamheid van Prevenar 20 voor actieve immunisatie ter preventie van pneumonie veroorzaakt door <i>Streptococcus pneumoniae</i> verder te onderzoeken, dient de vergunninghouder het volgende onderzoek uit te voeren en daarvan de analyseresultaten die specifiek zijn voor Europa in te dienen: onderzoek B7471015, een fase 4-onderzoek met een testnegatief ontwerp om de werkzaamheid te beoordelen van Prevenar 20 tegen radiologisch bevestigde, buiten het ziekenhuis opgelopen vaccintype pneumonie bij volwassenen ≥ 65 jaar oud. | CSR uiterlijk indienen op 31/12/2030 |
| 3. Om de langetermijnwerkzaamheid van Prevenar 20 voor actieve immunisatie ter preventie van pneumonie veroorzaakt door <i>Streptococcus pneumoniae</i> verder te onderzoeken, dient de vergunninghouder het volgende onderzoek uit te voeren en daarvan de resultaten in te dienen: een observationeel, <i>real-world</i> fase 4-onderzoek naar de werkzaamheid van Prevenar 20 tegen vaccintype invasieve pneumokokkenziekte in Europa volgens een overeengekomen protocol. | CSR uiterlijk indienen op 31/12/2030 |

CSR: Klinisch onderzoeksrapport (*Clinical Study Report*)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

Verpakking van 1, 10 en 50 voorgevulde spuiten, met of zonder naald – INCLUSIEF BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prevenar 20 suspensie voor injectie
pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (20-valent, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,5 ml) bevat 2,2 µg polysaccharide voor de serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F en 4,4 µg voor serotype 6B, geconjugeerd aan het dragereiwit CRM₁₉₇, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat.

1 dosis (0,5 ml) bevat 0,125 mg aluminium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, barnsteenzuur, polysorbaat 80 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie

1 voorgevulde spuit met enkelvoudige dosis (0,5 ml) met aparte naald

1 voorgevulde spuit met enkelvoudige dosis (0,5 ml) zonder naald

10 voorgevulde spuiten met enkelvoudige dosis (0,5 ml) met aparte naalden

10 voorgevulde spuiten met enkelvoudige dosis (0,5 ml) zonder naalden

50 voorgevulde spuiten met enkelvoudige dosis (0,5 ml) met aparte naalden

50 voorgevulde spuiten met enkelvoudige dosis (0,5 ml) zonder naalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor intramusculair gebruik.

Goed schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Horizontaal bewaren aanbevolen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1612/002 – verpakking van 1 stuk met aparte naald
EU/1/21/1612/001 – verpakking van 1 stuk zonder naald
EU/1/21/1612/004 – verpakking van 10 stuks met aparte naalden
EU/1/21/1612/003 – verpakking van 10 stuks zonder naalden
EU/1/21/1612/006 – verpakking van 50 stuks met aparte naalden
EU/1/21/1612/005 – verpakking van 50 stuks zonder naalden

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuiten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prevenar 20 suspensie voor injectie
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Goed schudden voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Prevenar 20 suspensie voor injectie

pneumokokkenpolysacharidenconjugaatvaccin (20-valent, geadsorbeerd)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Prevenar 20 en waarvoor wordt dit vaccin gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit vaccin niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit vaccin toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit vaccin?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Prevenar 20 en waarvoor wordt dit vaccin gebruikt?

Prevenar 20 is een pneumokokkenvaccin dat wordt gegeven aan:

- **Kinderen van 6 weken tot 18 jaar** ter voorkoming van ziekten zoals meningitis (hersenvliesontsteking), sepsis (bloedvergiftiging) of bacteriëmie (bacteriën in het bloed), pneumonie (longontsteking) en oorontstekingen (acute otitis media) veroorzaakt door 20 typen van de bacterie *Streptococcus pneumoniae*.
- **Personen van 18 jaar en ouder** ter voorkoming van ziekten zoals pneumonie (longontsteking), sepsis (bloedvergiftiging) of bacteriëmie (bacteriën in het bloed) en meningitis (hersenvliesontsteking), veroorzaakt door 20 typen van de bacterie *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 20 biedt bescherming tegen 20 typen van de *Streptococcus pneumoniae*-bacterie.

Het vaccin werkt door het lichaam te helpen zijn eigen antistoffen aan te maken, die u of uw kind tegen deze ziekten beschermen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit vaccin niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit vaccin niet toegediend krijgen?

- U bent of uw kind is allergisch (overgevoelig) voor een van de stoffen in dit vaccin of voor een ander vaccin dat difterietoxoïd bevat. De stoffen in dit vaccin kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit vaccin?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat de vaccinatie plaatsvindt als u of uw kind:

- nu of in het verleden medische klachten heeft of heeft gehad na een dosis Prevenar 20, zoals een allergische reactie of problemen met ademen,
- een ernstige ziekte of hoge koorts heeft. Lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen (bijvoorbeeld een verkoudheid) is op zich geen reden om de vaccinatie uit te stellen,
- bloedingsproblemen heeft of snel blauwe plekken krijgt,
- een verzwakt immuunsysteem heeft (zoals door een hiv-infectie). Het kan zijn dat u of uw kind niet volledig profijt van Prevenar 20 zal hebben.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat de vaccinatie plaatsvindt als uw kind veel te vroeg geboren werd (bij of vóór 28 weken zwangerschap), omdat er gedurende 2-3 dagen na de vaccinatie tussen de ademhalingen langere pauzes dan normaal kunnen optreden.

Zoals met alle vaccins zal Prevenar 20 niet alle personen beschermen die worden gevaccineerd.

Prevenar 20 zal alleen beschermen tegen oorontstekingen die worden veroorzaakt door de typen van de *Streptococcus pneumoniae*-bacterie waarvoor het vaccin is ontwikkeld. Het zal niet beschermen tegen andere ziekteverwekkers die oorinfecties kunnen veroorzaken.

Gebruikt/krijgt u of uw kind nog andere geneesmiddelen/vaccins?

Prevenar 20 kan bij uw kind op hetzelfde moment worden gegeven als andere gebruikelijke kindervaccins.

Prevenar 20 kan bij volwassenen op hetzelfde moment worden gegeven als het griepvaccin (geïnactiverde influenza). Prevenar 20 moet dan op een andere plek geïnjecteerd worden dan het griepvaccin. Afhankelijk van uw gezondheid kan uw arts besluiten om beide vaccins gescheiden toe te dienen met een tussenpauze van bijvoorbeeld met 4 weken ertussen.

Prevenar 20 kan bij volwassenen op hetzelfde moment worden gegeven als het COVID-19-mRNA-vaccin.

Gebruikt u of uw kind naast Prevenar 20 nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Krijgt u of uw kind naast Prevenar 20 nog andere vaccins toegediend, heeft u of uw kind die kort geleden toegediend gekregen of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere vaccins toegediend gaat krijgen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Prevenar 20 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

Prevenar 20 bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit vaccin toegediend?

De arts of verpleegkundige zal de aanbevolen dosis (0,5 ml) van het vaccin in uw bovenarm of de bovenarm of dijbeenspier van uw kind injecteren.

Zuigelingen van 6 weken tot 15 maanden

Uw kind moet een eerste serie van drie injecties van het vaccin krijgen, gevolgd door een booster dosis.

- De eerste injectie kan al worden gegeven op de leeftijd van 6 tot 8 weken.
- Elke injectie wordt gegeven op een apart moment/ogenblik met ten minste één maand tussen de doses. De laatste injectie (booster dosis) wordt gegeven tussen de leeftijd van 11 en 15 maanden.

U krijgt te horen wanneer uw kind moet terugkomen voor de volgende injecties.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor meer informatie, volgens de officiële aanbevelingen in uw land.

Premature zuigelingen (geboren na minder dan 37 weken zwangerschap)

Uw kind krijgt een eerste serie van drie injecties, gevolgd door een booster dosis. De eerste injectie kan al worden gegeven op de leeftijd van 6 weken met ten minste één maand tussen de doses. Tussen de leeftijd van 11 en 15 maanden krijgt uw kind een vierde injectie (booster dosis).

Ongevaccineerde zuigelingen van 7 maanden tot 12 maanden

Zuigelingen van **7 maanden tot 12 maanden** moeten drie injecties krijgen. De eerste twee worden gegeven met ten minste 4 weken ertussen. Een derde injectie wordt gegeven in het tweede levensjaar.

Ongevaccineerde kinderen van 12 maanden tot 24 maanden

Kinderen van **12 maanden tot 24 maanden** moeten twee injecties krijgen, gegeven met ten minste 8 weken ertussen.

Ongevaccineerde kinderen van 2 jaar tot 5 jaar

Kinderen van **2 jaar tot 5 jaar** moeten één injectie krijgen.

Kinderen van 15 maanden tot 5 jaar die eerder volledig met Prevenar 13 zijn gevaccineerd

Kinderen van **15 maanden tot 5 jaar** die eerder volledig zijn gevaccineerd met Prevenar 13 moeten één injectie krijgen.

Kinderen en jongeren van 5 jaar tot 18 jaar ongeacht eerdere vaccinatie met Prevenar 13

Kinderen en jongeren van **5 jaar tot 18 jaar** krijgen één injectie.

Als uw kind eerder Prevenar 13 heeft gekregen, moet er een periode van ten minste 8 weken tussen zitten voordat het Prevenar 20 krijgt.

Volwassenen

Volwassenen moeten één injectie krijgen.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u eerder een pneumokokkenvaccin heeft gekregen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Speciale patiëntengroepen

Als u of uw kind een hoger risico heeft op een pneumokokkeninfectie (zoals degenen met een sikkcelziekte of een hiv-infectie), onder wie degenen die eerder zijn gevaccineerd met het 23-valente pneumokokkenpolysacharidenvaccin, kunnen ten minste één dosis Prevenar 20 krijgen.

Personen met een bloedvormend stamceltransplantaat kunnen drie injecties krijgen, waarbij de eerste 3 tot 6 maanden na de transplantatie wordt gegeven en met ten minste 4 weken tussen de doses. Een vierde injectie (boosterdosis) wordt aanbevolen 6 maanden na de derde injectie.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen van Prevenar 20

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u verschijnselen van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt (zie ook rubriek 2): zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong of keel (oedeem), moeite met ademen (dyspneu), benauwd door kramp van de spieren van de bronchiën (bronchospasme). Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie, zoals een anafylactische reactie en zelfs een shock.

Andere bijwerkingen

De volgende bijwerkingen omvatten de bijwerkingen die werden gemeld voor Prevenar 20 bij zuigelingen en kinderen (van 6 weken tot 5 jaar):

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Verminderde eetlust
- Prikkelbaarheid
- Slaperig gevoel
- Koorts
- Op de vaccinatieplaats voor alle kinderen: roodheid, zwelling of hardheid, pijn of gevoeligheid
- Op de vaccinatieplaats na de boosterdosis en bij kinderen van 2 tot 5 jaar: roodheid, hardheid of zwelling van meer dan 2,0 tot 7,0 cm

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Diarree
- Overgeven
- Huiduitslag
- Koorts (hoge lichaamstemperatuur van 38,9 graden of hoger)
- Op de vaccinatieplaats na de eerste serie van injecties: roodheid, hardheid of zwelling van meer dan 2,0 tot 7,0 cm, pijn of gevoeligheid die bewegen in de weg zit

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin

- Epileptische aanvallen (insulten), waaronder die veroorzaakt door een hoge lichaamstemperatuur
- Uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- Op de vaccinatieplaats: roodheid, hardheid of zwelling van meer dan 7,0 cm

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 doses van het vaccin

- Allergische (overgevoeligheds)reactie op de vaccinatieplaats

De volgende bijwerkingen werden gezien met Prevenar 13 en kunnen ook worden gezien met Prevenar 20:

- In elkaar zakken of shockachtige toestand (hypotoon-hyporesponsieve episode)
- Allergische (overgevoeligheds)reactie, waaronder zwelling van het gezicht en/of de lippen
- Huilen
- Rusteloze slaap

De volgende bijwerkingen omvatten de bijwerkingen die zijn gemeld voor Prevenar 20 bij kinderen en jongeren (5 jaar tot 18 jaar):

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Hoofdpijn
- Spierpijn
- Op de vaccinatieplaats: pijn, gevoeligheid, roodheid, hardheid of zwelling
- Vermoeidheid

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Gewrichtspijn
- Op de vaccinatieplaats: pijn of gevoeligheid die bewegen in de weg zit

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin

- Uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- Koorts

De volgende bijwerkingen werden gezien met Prevenar 13 en kunnen ook worden gezien met Prevenar 20:

- Diarree
- Overgeven
- Verminderde eetlust
- Prikkelbaarheid
- Slaperig gevoel
- Rusteloze slaap
- Huiduitslag

Kinderen en jongeren met een hiv-infectie, sikkelcelziekte of een bloedvormend stamceltransplantaat hadden vergelijkbare bijwerkingen. De frequenties van overgeven, diarree, koorts, gewrichtspijn en op de vaccinatieplaats: pijn of gevoeligheid die bewegen in de weg zit, kwamen echter zeer vaak voor.

De volgende bijwerkingen werden gezien met Prevenar 13 na het op de markt brengen bij kinderen en kunnen ook worden gezien met Prevenar 20:

- Ernstige allergische reacties, waaronder shock (cardiovasculaire collaps); dikke lippen, dik gezicht of keel (angio-oedeem)
- Lymfeklieren die groter zijn dan normaal (lymfadenopathie) bij de vaccinatieplaats, zoals in de oksel of in de lies
- Op de vaccinatieplaats: uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), roodheid en irritatie (dermatitis) en jeuk (pruritus)
- Een huiduitslag die jeukende rode vlekken veroorzaakt (erythema multiforme)

De volgende bijwerkingen omvatten de bijwerkingen die zijn gemeld voor Prevenar 20 bij volwassenen:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Hoofdpijn
- Gewrichtspijn en spierpijn.
- Pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats en vermoeidheid.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin

- Zwelling op de vaccinatieplaats, roodheid op de vaccinatieplaats en koorts.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin

- Diarree, misselijkheid en overgeven.
- Huiduitslag en zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong of keel, waardoor het slikken of ademen moeilijk kan gaan (angio-oedeem).
- Jeuk op de vaccinatieplaats, gezwollen klieren in de hals, oksel of lies (lymfadenopathie), uitslag op de vaccinatieplaats met roze bulten en erge jeuk (urticaria), en koude rillingen.

De volgende bijwerkingen werden gezien met Prevenar 13 en kunnen ook worden gezien met Prevenar 20:

- Een huiduitslag die jeukende rode vlekken veroorzaakt (erythema multiforme).
- Irritatie op de vaccinatieplaats.
- Verminderde eetlust.
- Beperking van de armbeweging.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

5. Hoe bewaart u dit vaccin?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Prevenar 20 moet zo snel mogelijk worden gebruikt, nadat het uit de koelkast is gehaald.

Niet in de vriezer bewaren. Weggoeien indien het vaccin bevroren is geweest.

Stabiliteitsgegevens wijzen erop dat het vaccin stabiel is gedurende 96 uur wanneer het wordt bewaard bij temperaturen van 8°C tot 25°C, of 72 uur wanneer het wordt bewaard bij temperaturen van 0°C tot 2°C. Aan het einde van deze perioden dient Prevenar 20 te worden gebruikt of weggegooid. Deze gegevens zijn bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke temperatuurafwijkingen.

Voorgevulde spuiten moeten horizontaal in de koelkast worden bewaard om de resuspenderingstijd zo kort mogelijk te houden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn polysacchariden-CRM₁₉₇-conjugaten bestaande uit:

- 2,2 microgram polysaccharide voor serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F en 33F
- 4,4 microgram polysaccharide voor serotype 6B

Eén dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 51 microgram dragereiwit CRM₁₉₇, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,125 mg aluminium).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, barnsteen zuur, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Prevenar 20 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het vaccin is een witte suspensie voor injectie, geleverd in een voorgevulde spuit met één dosis (0,5 ml). Het wordt geleverd in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 50 stuks, met of zonder naalden. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: + 36 1 488 37 00

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785800

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

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

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

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJ}>.

Andere informatiebronnen

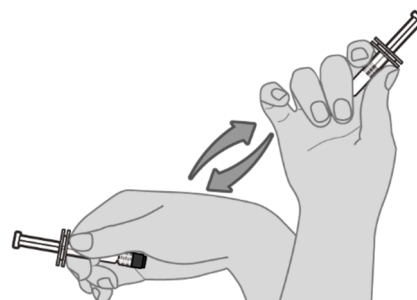
Meer informatie over dit vaccin is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Tijdens opslag kan een witte neerslag en helder supernatant ontstaan. Dit is geen teken van bederf. Voorgevulde spuit en fles moeten horizontaal worden bewaard om de resuspenderingstijd zo kort mogelijk te houden.

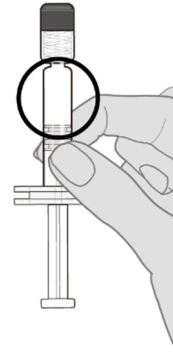
Vorbereitung voor toediening**Stap 1. Resuspendering van het vaccin**

Houd de voorgevulde spuit horizontaal tussen duim en wijsvinger en schud krachtig totdat de inhoud van de spuit een homogene witte suspensie is. Gebruik het vaccin niet als het niet geresuspendeerd kan worden.



Stap 2. Visuele inspectie

Controleer het vaccin vóór toediening visueel op grote vaste deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als er grote vaste deeltjes of verkleuring aanwezig zijn. Als het vaccin er niet uitziet als een homogene witte suspensie, herhaal dan stap 1 en stap 2.



Stap 3. Verwijder de dop van de spuit

Verwijder de afsluitdop van de Luer-lockadapter door de dop langzaam tegen de wijzers van de klok in te draaien terwijl u de Luer-lockadapter vasthoudt.



NB: Let erop dat de uitgetrokken zuigerstaaf niet wordt ingedrukt terwijl de dop van de spuit wordt verwijderd.

Stap 4. Bevestig een steriele naald

Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire toediening op de voorgevulde spuit door de Luer-lockadapter vast te houden en de naald met de klok mee te draaien.

Dien de volledige dosis toe.

Prevenar 20 is uitsluitend bedoeld voor intramusculair gebruik.

Prevenar 20 mag niet in dezelfde injectiespuit worden gemengd met andere vaccins of geneesmiddelen.

Prevenar 20 kan op hetzelfde moment als andere kindervaccins worden gegeven; in dit geval dienen verschillende vaccinatieplaatsen te worden gebruikt.

Prevenar 20 kan aan volwassenen worden toegediend gelijktijdig met het seizoensgriepvaccin (QIV; oppervlakteantigeen, geïnactiveerd, met adjuvans). Bij personen met onderliggende aandoeningen die gepaard gaan met een hoog risico op het ontwikkelen van levensbedreigende pneumokokkenziekte, kan worden overwogen QIV en Prevenar 20 apart toe te dienen (bijv. met ongeveer 4 weken ertussen). Er dienen verschillende vaccinatieplaatsen te worden gebruikt.

Prevenar 20 kan aan volwassenen op hetzelfde moment worden gegeven als het COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd).

Al het ongebruikte vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.