

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań
szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ¹	4,4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ¹	2,2 µg

¹ skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, adsorbowany na fosforanie glinu

1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM₁₉₇ i 0,125 mg glinu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Szczepionka jest jednorodną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia.

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.

Informacje dotyczące ochrony przeciw określonym serotypom pneumokokowym, patrz punkty 4.4 i 5.1.

Stosowanie szczepionki Prevenar 13 powinno być ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej i zapalenia płuc w różnych grupach wiekowych, chorób współistniejących, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schematy szczepienia szczepionką Prevenar 13 powinny być oparte na oficjalnych zaleceniach.

Dawkowanie

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar 13 dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar 13.

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy

Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia

Zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia obejmuje trzy dawki, pierwsza dawka zwykle podawana w drugim miesiącu życia, a dawki następne przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.

Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia

Alternatywnie, jeżeli Prevenar 13 jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia, w którym podaje się dawki po 0,5 ml szczepionki. Pierwsza dawka może być podana od 2. miesiąca życia, druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki trzeciej (przypominającej) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkt 5.1).

Wcześnieiki (< 37 tygodnia ciąży)

U wcześniaków zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia niemowląt obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się w 2. miesiącu życia, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy

Niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy

Dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Dzieci w wieku 12-23 miesięcy

Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat

Jedna dawka 0,5 ml.

Schemat szczepienia produktem Prevenar 13 u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar (7-walentnym) (*Streptococcus pneumoniae* serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Prevenar 13 zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar, przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM₁₉₇.

U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, można zmienić szczepionkę na Prevenar 13 na każdym etapie schematu szczepienia.

Młodsze dzieci (w wieku 12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną)
Młodsze dzieci, które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną), powinny otrzymać jedną dawkę 0,5 ml szczepionki Prevenar 13 w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej na 6 dodatkowych serotypów. Dawkę tę należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej) (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat

Dzieci w wieku od 5 do 17 lat mogą otrzymać jedną dawkę szczepionki Prevenar 13, jeżeli uprzednio były szczepione jedną dawką lub kilkoma dawkami szczepionki Prevenar. Tę dawkę szczepionki Prevenar 13 należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej) (patrz punkt 5.1).

Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Jedna dawka.

Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13.

Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13 jako pierwszy (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak niedokrwistość sierpowata lub zakażenie wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar 13 (patrz punkt 5.1).

W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar 13, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na toksoid błonicy.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Prevenar 13 należy odłożyć na późniejszy termin u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Niewielka infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna jednak być powodem odroczenia szczepienia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Prevenar 13 nie wolno podawać donaczyniowo.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek parenteralnych, należy zabezpieczyć odpowiednie leki i nadzór medyczny na wypadek ewentualnego wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Szczepionki nie należy podawać domięśniowo pacjentom z trombocytopenią lub z innym zaburzeniem krzepnięcia, które może stanowić przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego, ale można podać podskórnie, jeśli potencjalne korzyści ze szczepienia znacznie przeważają ryzyko (patrz punkt 5.1).

Prevenar 13 zapewnia ochronę tylko przed serotypami *Streptococcus pneumoniae*, które są zawarte w szczepionce, a nie chroni przed innymi mikroorganizmami powodującymi chorobę inwazyjną, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego. Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13 może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym osobom ochrony przed chorobą pneumokokową. Należy zwrócić się do właściwej organizacji krajowej, aby uzyskać aktualne dane epidemiologiczne dla danego kraju.

U osób z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną występującą z powodu leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub innych przyczyn, może nastąpić zmniejszenie produkcji przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie.

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności obejmujące ograniczoną liczbę osób cierpiących na niedokrwistość sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku (patrz punkt 5.1). Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności produktu Prevenar 13 u osób w innych określonych grupach o obniżonej odporności (np. pacjenci z chorobą nowotworową lub zespołem nerczycowym); decyzję o szczepieniu należy podejmować indywidualnie.

Niniejszy produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę tj. zasadniczo nie zawiera sodu.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

W badaniach klinicznych Prevenar 13 indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich trzynastu serotypów zawartych w szczepionce. Odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypu 3 po podaniu dawki uzupełniającej nie wzrosła ponad poziom obserwowany po cyklu szczepień u niemowląt; znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do indukcji pamięci immunologicznej wobec serotypu 3 nie jest znane (patrz punkt 5.1).

Odsetek dzieci, u których uzyskano indukcję aktywnych biologicznie przeciwciał (miano OPA $\geq 1:8$) wobec serotypów 1, 3 i 5 był wysoki. Jednakże średnie geometryczne miano w teście OPA (GMTs) były niższe niż te przeciw pozostałym dodatkowym serotypom obecnym w szczepionce; znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do zapewnienia skuteczności jest nieznane (patrz punkt 5.1).

Na podstawie ograniczonych danych wykazano, że produkt Prevenar 7-walentny (podstawowy cykl szczepienia obejmujący 3 dawki) powoduje powstanie odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej u niemowląt z niedokrwistością sierpowatą, przy profilu bezpieczeństwa podobnym do obserwowanego w grupie o niskim ryzyku (patrz punkt 5.1).

Dzieci poniżej 2. roku życia powinny otrzymać odpowiednią dla wieku liczbę dawek szczepionki Prevenar 13 (patrz punkt 4.2). Zastosowanie tej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej nie zastępuje podawania 23-walentnych szczepionek pneumokokowych dzieciom ≥ 2 . roku życia z chorobami (takimi jak: niedokrwistość sierpowata, brak śledziony, zakażenie HIV, choroba przewlekła lub niedobór odporności) klasyfikującymi je w grupie podwyższonego ryzyka choroby inwazyjnej spowodowanej przez *Streptococcus pneumoniae*. Jeżeli jest to zalecane, dzieci w wieku ≥ 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka, wcześniej szczepione produktem Prevenar 13, powinny otrzymać 23-walentną szczepionkę pneumokokową. Odstęp pomiędzy podaniem 13-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Prevenar 13) i 23-walentnej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak jest danych stwierdzających czy zastosowanie 23-walentnej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej u dzieci dotychczas nieszczepionych lub szczepionych produktem Prevenar 13 może powodować zmniejszoną odpowiedź immunologiczną na kolejne dawki produktu Prevenar 13.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek podstawowego cyklu szczepienia bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodniu ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Ze względu na serotypy szczepionki można się spodziewać, iż ochrona przed zapaleniem ucha środkowego będzie mniejsza niż ochrona przed chorobą inwazyjną. Ze względu na to, że zapalenie ucha środkowego wywoływane jest przez liczne drobnoustroje, inne niż serotypy pneumokokowe występujące w szczepionce, należy wziąć pod uwagę, iż ochrona przed zapaleniem ucha środkowego może być mniejsza (patrz punkt 5.1).

Podczas jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13 z Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), częstość występowania gorączki była podobna do tej, obserwowanej po jednoczesnym podaniu szczepionki Prevenar (7-walentnej) ze szczepionką Infanrix hexa (patrz punkt 4.8). W przypadku jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13 i szczepionki Infanrix hexa obserwowano zwiększoną częstość zgłaszania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwgorączkowe należy rozpocząć zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi w przypadku dzieci z chorobami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie, i u wszystkich dzieci otrzymujących Prevenar 13 jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Prevenar 13 można podawać jednocześnie z następującymi szczepionkami, zarówno monowalentnymi jak i skojarzonymi: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi - acelularną lub pełnokomórkową, szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b, inaktywowaną szczepionką przeciw polio, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wskazówki dotyczące szczepionki Infanrix hexa, patrz punkt 4.4), szczepionką przeciw meningokokom typu C, szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i szczepionką przeciw rotawirusom.

Prevenar 13 można również podawać jednocześnie z polisacharydową szczepionką przeciwko meningokokom grup serologicznych A, C, W i Y skoniugowaną z toksoidem tężcowym dzieciom w wieku od 12 do 23 miesięcy, które były wcześniej odpowiednio zaszczepione szczepionką Prevenar 13 (zgodnie z lokalnymi zaleceniami).

Dane z badań klinicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, oceniające wpływ profilaktycznego zastosowania leków przeciwgorączkowych (ibuprofenu i paracetamolu) na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Prevenar 13, sugerują, że podanie paracetamolu jednocześnie lub w dniu szczepienia, może osłabić odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Prevenar 13 po zastosowaniu podstawowego cyklu szczepienia. Odpowiedź na dawkę uzupełniającą podaną w wieku 12 miesięcy pozostaje bez zmian. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

Obecnie brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku od 18 do 49 lat

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku 50 lat i starsi

Prevenar 13 można podawać równocześnie z sezonową trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV).

W dwóch badaniach przeprowadzonych u osób dorosłych w wieku 50-59 lat oraz 65 lat i starszych wykazano, że Prevenar 13 może być podawany jednocześnie z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV). Odpowiedź na wszystkie trzy antygeny TIV była porównywalna w przypadku kiedy szczepionka TIV była podana osobno, jak i równocześnie ze szczepionką Prevenar 13.

W przypadku jednoczesnego podania szczepionki Prevenar 13 ze szczepionką TIV, odpowiedź immunologiczna na Prevenar 13 była mniejsza w porównaniu do podania szczepionki Prevenar 13 osobno, jednakże nie zaobserwowano długoterminowego wpływu na stężenia krążących przeciwciał.

W trzecim badaniu u osób dorosłych w wieku 50–93 lat wykazano, że szczepionka Prevenar 13 może być podawana jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie sezonowej (QIV). Odpowiedź immunologiczna na wszystkie cztery szczepy QIV nie była niższa, gdy szczepionka Prevenar 13 była podawana jednocześnie ze szczepionką QIV w porównaniu do podawania samej szczepionki QIV.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Prevenar 13 nie była niższa, gdy szczepionka Prevenar 13 była podawana jednocześnie ze szczepionką QIV w porównaniu do podawania samej szczepionki Prevenar 13. Podobnie jak w przypadku jednoczesnego podawania ze szczepionkami trójwalentnymi, odpowiedź immunologiczna na niektóre serotypy pneumokoków była niższa, gdy obie szczepionki były podawane jednocześnie.

Jednoczesne podawanie z innymi szczepionkami nie zostało zbadane.

Różne szczepionki parenteralne należy zawsze podawać w różne miejsca szczepienia.

Równoczesne podanie szczepionki Prevenar 13 z 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom nie zostało zbadane. W badaniach klinicznych, w których Prevenar 13 został podany 1 rok po podaniu 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom, odpowiedź immunologiczna na wszystkie serotypy była mniejsza, w porównaniu do sytuacji, w której Prevenar 13 był podany osobom wcześniej niezaszczepionym 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki przeciw pneumokokom 13-walentnej skoniugowanej u kobiet w okresie ciąży. Z tego powodu zaleca się unikanie stosowania produktu Prevenar 13 w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka przeciw pneumokokom 13-walentna skoniugowana przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prevenar 13 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Analiza częstości zgłoszonych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazuje na zwiększone ryzyko występowania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych w przypadku grup zgłaszających stosowanie szczepionki Prevenar 13 wraz ze szczepionką Infanrix hexa w porównaniu z grupami zgłaszającymi stosowanie samej szczepionki Prevenar 13.

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu we wszystkich grupach wiekowych zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, ze zmniejszającą się częstością i nasileniem. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 14267 dawek szczepionki 4429 zdrowym niemowlętom; pierwszą dawkę w wieku od 6 tygodni i dawkę uzupełniającą w wieku 11-16 miesięcy. We wszystkich badaniach z udziałem niemowląt Prevenar 13 podawano równocześnie ze szczepionkami zalecanymi w okresie dziecięcym (patrz punkt 4.5).

Oceniano także bezpieczeństwo u 354 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 5 lat), które nie były wcześniej szczepione.

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat były reakcje w miejscu szczepienia, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i (lub) bezsenność.

W badaniu klinicznym u niemowląt zaszczepionych w 2., 3. i 4. miesiącu życia, gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ zgłaszano częściej wśród niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar (7-walentną) jednocześnie z Infanrix hexa (28,3% do 42,3%), niż u niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa (15,6% do 23,1%). Po szczepieniu przypominającym w 12.-15. miesiącu, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ występowała u 50,0% niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar (7-walentną) oraz Infanrix hexa w tym samym czasie, w porównaniu do 33,6% niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa. Reakcje te miały w większości umiarkowane nasilenie (gorączka $\leq 39^{\circ}\text{C}$) oraz były przemijające.

U dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy obserwowano większą częstość reakcji w miejscu szczepienia, niż u niemowląt po podstawowym cyklu szczepień produktem Prevenar 13.

Działania niepożądane z badań klinicznych

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa produktu Prevenar 13 był podobny do produktu Prevenar. Obserwowane w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 działania niepożądane zostały podzielone z uwzględnieniem częstości występowania:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: drgawki (w tym drgawki gorączkowe)

Rzadko: epizody hipotoniczno-hiporeaktywne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka

Niezbyt często: pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka; drażliwość; rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat])

Często: gorączka > 39°C; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu); rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt)

Niezbyt często: rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm; płacz

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup wiekowych:

Bezdech u niemowląt przedwcześnie urodzonych (≤ 28 . tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

Bezpieczeństwo stosowania zostało ocenione u 592 dzieci (294 dzieci w wieku od 5 do 10 lat, które uprzednio były szczepione co najmniej jedną dawką szczepionki Prevenar oraz u 298 dzieci w wieku od 10 do 17 lat, które nie otrzymały szczepionki przeciw pneumokokom).

Najczęściej występujące działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat to:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: drażliwość; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; tkliwość w miejscu szczepienia (w tym upośledzająca ruch)

Często: gorączka

Inne działania niepożądane wcześniej obserwowane u niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat mogą również dotyczyć tej grupy wiekowej, choć nie zostały zaobserwowane w tym badaniu, ze względu na małą liczbę uczestników.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

U dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem bólu głowy, wymiotów, biegunki, gorączki, zmęczenia oraz bólu stawów i mięśni, które występowały bardzo często.

Dorośli w wieku > 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniono w 7 badaniach klinicznych obejmujących 91593 osób dorosłych w wieku od 18 do 101 lat. Prevenar 13 podano 48806 osobom dorosłym; 2616 (5,4%) w wieku od 50 do 64 lat oraz 45291 (92,8%) w wieku 65 lat i starszym. Jedno z 7 badań obejmowało grupę dorosłych (n = 899) w wieku od 18 do 49 lat, którzy otrzymali szczepionkę Prevenar 13 oraz nie byli wcześniej szczepieni 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Spośród osób, które otrzymały Prevenar 13, 1916 osób dorosłych było wcześniej zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, co najmniej 3 lata przed badaniem, a 46890 nie było zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Tendencja w kierunku występowania mniejszej częstości działań niepożądanych była związana ze starszym wiekiem; osoby powyżej 65 lat (niezależnie od tego, czy były wcześniej szczepione) zgłaszały mniej działań niepożądanych niż młodsze osoby dorosłe. Reakcje niepożądane występowały najczęściej u najmłodszych dorosłych, czyli u osób w wieku od 18 do 29 lat.

Ogólnie, kategorie częstości działań niepożądanych były podobne we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem częstości występowania wymiotów, które u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat występowały bardzo często ($\geq 1/10$), a w innych grupach wiekowych często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) oraz gorączki, która występowała bardzo często u osób dorosłych wieku od 18 do 29 lat, a w pozostałych grupach wiekowych występowała często. Silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia i znaczne upośledzenie ruchu ręką występowały bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat oraz często w pozostałych grupach wiekowych.

Działania niepożądane z badań klinicznych

W 6 badaniach klinicznych spodziewano się wystąpienia reakcji miejscowych i zdarzeń układowych codziennie po każdym szczepieniu przez 14 dni, a przez 7 dni w pozostałym badaniu. Podane poniżej częstości występowania są oparte na działaniach niepożądanych, które oceniano w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 osób dorosłych:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: biegunka; wymioty (u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat)

Często: wymioty (u osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych)

Niezbyt często: nudności

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: dreszcze; zmęczenie; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk w miejscu szczepienia; ból/tkliwość w miejscu szczepienia (silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia występowały bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 39 lat); upośledzony ruch ręką (znaczne upośledzenie ruchu ręką występowało bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat)

Często: gorączka (bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 29 lat)

Niezbyt często: powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: ból stawów; ból mięśni

Ogólnie, nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania działań niepożądanych podczas podawania produktu Prevenar 13 osobom dorosłym szczepionym wcześniej polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

U dorosłych zakażonych wirusem HIV częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często, i nudności, które występowały często.

U dorosłych po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych spodziewanych reakcji układowych podczas jednoczesnego podawania produktu Prevenar 13 z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki TIV podawanej osobno (ból głowy, dreszcze, wysypka, zmniejszony apetyt, ból stawów i ból mięśni) lub do produktu Prevenar 13 podawanego osobno (ból głowy, zmęczenie, dreszcze, zmniejszony apetyt i ból stawów).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu

Podane niżej działania niepożądane uznaje się za działania niepożądane produktu Prevenar 13; ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych, ich częstość występowania nie może być określona i dlatego uznawana jest jako częstość nieznana.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

powiększenie węzłów chłonnych (w okolicy miejsca szczepienia)

Zaburzenia układu immunologicznego:

reakcje anafilaktyczne / rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

pokrzywka w miejscu szczepienia; zapalenie skóry w miejscu szczepienia; świąd w miejscu szczepienia; zaczerwienienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Prevenar 13 jest mało prawdopodobne ze względu na opakowanie w postaci ampułkostrzykawki. Stwierdzono jednak przypadki przedawkowania produktu Prevenar 13 u niemowląt i dzieci, polegające na podaniu kolejnej dawki w krótszym niż zalecany okres w stosunku do poprzedniej dawki. Zazwyczaj, działania niepożądane występujące w przypadku przedawkowania produktu Prevenar 13 były takie same, jak działania niepożądane obserwowane po zalecanych schematach szczepienia produktem Prevenar 13 u niemowląt i dzieci.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki pneumokokowe, kod ATC: J07AL02.

Prevenar 13 zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇.

Obciążenie chorobą

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

W oparciu o obserwacje rozkładu serotypów występujących w Europie, przeprowadzone przed wprowadzeniem produktu Prevenar do leczenia, szacuje się, że Prevenar 13 pokrywa około 73%-100% (w zależności od kraju) serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A odpowiadają za 15,6% do 59,7% przypadków choroby inwazyjnej, w zależności od kraju, czasu badania i zastosowania produktu Prevenar.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) to częsta choroba wieku dziecięcego o różnej etiologii. Bakterie mogą być przyczyną 60-70% epizodów klinicznych OZUŚ. *S. pneumoniae* jest najczęstszą przyczyną wszystkich bakteryjnych przypadków OZUŚ na całym świecie.

Szacuje się, że Prevenar 13 pokrywa ponad 90% opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe serotypów odpowiedzialnych za IChP.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, częstość występowania choroby pneumokokowej jest mała, natomiast występuje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności u tych pacjentów, u których występują współistniejące choroby.

Osoby dorosłe w wieku ≥ 18 lat i starsze

Najczęstszą postacią kliniczną choroby pneumokokowej u osób dorosłych jest zapalenie płuc.

Zgłaszana zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) i IChP w Europie różni się w poszczególnych krajach, zwiększa się wraz z wiekiem po 50. roku życia i jest największa u osób w wieku ≥ 65 lat. Najczęstszą przyczyną PZP jest *S. pneumoniae*, odpowiadając szacunkowo za około 30% wszystkich przypadków PZP wymagających hospitalizacji u osób dorosłych w krajach rozwiniętych.

Najczęściej występującymi postaciami IChP u osób dorosłych są zapalenie płuc przebiegające z bakteriami (około 80% przypadków IChP u osób dorosłych), bakteriami o nieustalonym pochodzeniu i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W oparciu o dane dotyczące choroby pneumokokowej, uzyskane po wprowadzeniu produktu Prevenar, ale przed wprowadzeniem produktu Prevenar 13 do programów szczepień dzieci, serotypy pneumokokowe występujące w produkcie Prevenar 13 mogą odpowiadać za co najmniej od 50% do 76% (w zależności od kraju) przypadków wystąpienia IChP u osób dorosłych.

Ryzyko występowania PZP i IChP u osób dorosłych zwiększa się także w przypadku występowania przewlekłych chorób podstawowych, takich jak anatomiczny lub czynnościowy brak śledziony, cukrzyca, astma oskrzelowa, przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego, płuc, nerek lub wątroby i jest największe u osób z obniżoną odpornością, na przykład w przypadku chorób nowotworowych układu krwiotwórczego lub zakażenia wirusem HIV.

Immunogenność produktu Prevenar 13 w badaniach klinicznych u niemowląt, dzieci i młodzieży

Skuteczność szczepionki Prevenar 13 w zapobieganiu IChP nie była badana. Zgodnie z zaleceniami WHO ocena potencjalnej skuteczności w zapobieganiu IChP u niemowląt i młodszych dzieci oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Prevenar 13, jak i w szczepionce Prevenar, której skuteczność ochronną udowodniono wcześniej (skuteczność szczepionki Prevenar (7-walentnej) u niemowląt i dzieci, patrz poniżej). Badano również odpowiedź immunologiczną na dodatkowych 6 serotypów.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu trójdawkowego podstawowego cyklu szczepienia

Badania kliniczne z zastosowaniem różnych schematów szczepień zostały przeprowadzone w wielu krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych, i obejmowały dwa randomizowane badania typu non-inferiority (Niemcy – podstawowy cykl szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia [006] i Stany Zjednoczone – podstawowy cykl szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia [004]). W tych dwóch badaniach porównywano odpowiedź immunologiczną przy użyciu kryteriów, takich jak odsetek zaszczepionych, u których stężenie swoistych serotypowo przeciwciał IgG przeciw polisacharydom w surowicy wynosiło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ po upływie miesiąca od zakończenia szczepienia pierwotnego i porównanie średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs, ELISA); dodatkowo porównano miano przeciwciał w teście OPA u pacjentów otrzymujących produkt Prevenar 13 i Prevenar. W przypadku dodatkowych sześciu serotypów wartości te zostały porównane z najniższą odpowiedzią wśród siedmiu wspólnych serotypów u zaszczepionych szczepionką Prevenar.

Porównanie odpowiedzi immunologicznej (w oparciu o kryterium non-inferiority) w badaniu 006, podane na podstawie odsetka niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG w surowicy przeciw wszystkim serotypom szczepionkowym wynosiło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, zostało przedstawione w Tabeli 1. W badaniu 004 uzyskano podobne wyniki. Wykazano co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu szczepionki Prevenar 13 (dolna granica 95% CI dla różnicy odsetka odpowiedzi na poziomie $0,35 \mu\text{g/ml}$ między grupami wyniosła $>-10\%$) w odniesieniu do wszystkich wspólnych 7 serotypów, z wyjątkiem serotypu 6B w badaniu 006 i serotypów 6B i 9V w badaniu 004, przy czym różnica była niewielka. Dla wszystkich siedmiu wspólnych serotypów wykazano spełnienie kryteriów non-inferiority w odniesieniu do wyników średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs) mierzonych testem ELISA. Prevenar 13 indukuje wytworzenie porównywalnych, chociaż nieco niższych niż Prevenar, stężeń przeciwciał dla 7 wspólnych serotypów. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych różnic.

Kryterium non-inferiority zostało spełnione w odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów w oparciu o odsetek zaszczepionych niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG wyniosło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ oraz w oparciu o porównanie wyników średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs, ELISA) w badaniu 006. Kryterium powyższe zostało również spełnione w odniesieniu do 5 z 6 dodatkowych serotypów, z wyjątkiem serotypu 3, w badaniu 004. Odsetek pacjentów, otrzymujących szczepionkę Prevenar 13, u których stężenie przeciwciał IgG w surowicy wyniosło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ dla serotypu 3 wyniósł 98,2% (badanie 006) i 63,5% (badanie 004).

Tabela 1: Porównanie odsetka pacjentów, którzy po 3. dawce szczepionki uzyskali stężenie przeciwciał IgG przeciw polisacharydom pneumokokowym wynoszące $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – badanie 006			
Serotypy	Prevenar 13 % (N=282-285)	Prevenar (7-walentny) % (N=277-279)	Różnica (95% CI)
Serotypy – Prevenar (7-walentny)			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
Dodatkowe serotypy w Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)
* Serotyp w szczepionce Prevenar, dla którego odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi to serotyp 6B w badaniu 006 (87,1%).			

Prevenar 13 indukował wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciw wszystkim 13 serotypom w badaniach 004 i 006. W odniesieniu do 7 wspólnych serotypów nie było różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których miano przeciwciał wyniosło w teście OPA $\geq 1:8$. W odniesieniu do każdego z siedmiu wspólnych serotypów miano przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$, po miesiącu od podania podstawowego cyklu szczepienia, osiągnęło odpowiednio $>96\%$ i $>90\%$ pacjentów otrzymujących szczepionkę Prevenar 13 w badaniu 006 i 004.

W odniesieniu do każdego z dodatkowych 6 serotypów, produkt Prevenar 13 indukował wytworzenie miana przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ u 91,4% do 100% zaszczepionych po upływie miesiąca od zakończenia szczepienia podstawowego w badaniach 004/006. Średnie geometryczne mian aktywnych biologicznie przeciwciał (OPA) dla serotypów 1, 3 i 5 były niższe niż w przypadku pozostałych dodatkowych serotypów; znaczenie kliniczne tej obserwacji dla skuteczności ochrony nie jest znane.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu dwudawkowego podstawowego cyklu szczepienia u niemowląt

Immunogenność po podaniu dwóch dawek szczepionki niemowlętom została udokumentowana w czterech badaniach. Odsetek niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG przeciw pneumokokowym polisacharydom otoczkowym wynosiło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ po upływie miesiąca od podania drugiej dawki, wynosił od 79,6% do 98,5% w odniesieniu do 11 z 13 serotypów szczepionkowych. To progowe stężenie przeciwciał osiągnięto u mniejszego odsetka niemowląt w przypadku serotypu 6B (od 27,9% do 57,3%) i 23F (od 55,8% do 68,1%) we wszystkich badaniach, w których zastosowano schemat szczepienia w 2. i 4. miesiącu życia w porównaniu do 58,4% dla serotypu 6B i 68,6% dla serotypu 23F w badaniu, w którym zastosowano schemat szczepienia w 3. i 5. miesiącu życia. Po podaniu dawki uzupełniającej, odpowiedź immunologiczna świadcząca o pobudzeniu układu immunologicznego po zakończeniu dwudawkowego cyklu szczepienia, wystąpiła dla wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, w tym 6B i 23F. W badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii odpowiedzi immunologiczne (OPA) były porównywalne dla wszystkich serotypów, w tym 6B i 23F, w ramionach z zastosowaniem szczepionki Prevenar i Prevenar 13, po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia w drugim i czwartym miesiącu życia, i podaniu dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia. W przypadku szczepionki Prevenar 13 odsetek zaszczepionych, u których uzyskano miano przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ wynosił co najmniej 87% po podaniu 2. dawki i co najmniej 93% po podaniu dawki uzupełniającej. Średnie geometryczne mian

przeciwciał w teście OPA dla serotypów 1, 3 i 5 były niższe niż w przypadku pozostałych dodatkowych serotypów; znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej, po dwudawkowym i trójdawkowym podstawowym schemacie szczepienia u niemowląt

Po podaniu dawki uzupełniającej stężenie przeciwciał wzrosło w stosunku do poziomu przed podaniem dawki uzupełniającej w odniesieniu do wszystkich 13 serotypów. Stężenia przeciwciał po podaniu dawki uzupełniającej były wyższe dla 12 serotypów w porównaniu do tych, które osiągnęto po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia. Świadczy to o indukowaniu pamięci immunologicznej. Po podaniu dawki uzupełniającej nie zaobserwowano wzrostu odpowiedzi immunologicznej wobec serotypu 3 ponad poziom obserwowany po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do indukowania pamięci immunologicznej wobec serotypu 3 jest nieznane.

Odpowiedź anamnestyczna po podaniu dawki uzupełniającej po dwudawkowym i trójdawkowym schemacie szczepienia była porównywalna dla wszystkich 13 serotypów.

U dzieci w wieku od 7. miesiąca życia do 5 lat, zastosowanie odpowiedniego do wieku schematu szczepienia (jak podano w punkcie 4.2) powoduje wytworzenie odpowiedzi anamnestycznej wobec każdego z 13 serotypów na poziomie co najmniej porównywalnym z tym uzyskiwanym po zakończeniu trójdawkowego cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt.

Utrzymywanie się przeciwciał i pamięć immunologiczną oceniano w badaniu z udziałem zdrowych dzieci, którym podano jedną dawkę szczepionki Prevenar 13 po upływie co najmniej 2 lat od poprzedniego uodpornienia w postaci 4 dawek produktu Prevenar, trójdawkowego cyklu szczepienia niemowląt szczepionką Prevenar, po którym podano produkt Prevenar 13 w wieku 12 miesięcy, albo 4 dawek szczepionki Prevenar 13.

Jedna dawka produktu Prevenar 13 u dzieci w wieku około 3,4 lat - niezależnie od tego, czy były poprzednio szczepione szczepionką Prevenar czy Prevenar 13 - wywołała silną odpowiedź przeciwciał zarówno w odniesieniu do 7 wspólnych serotypów, jak i 6 dodatkowych serotypów w szczepionce Prevenar 13.

Od momentu wprowadzenia 7-walentnej szczepionki Prevenar w roku 2000 nie pojawiły się dane z zakresu nadzoru epidemiologicznego chorób pneumokokowych, które wskazywałyby na zanikanie w miarę upływu czasu odporności wywołanej szczepionką Prevenar w okresie niemowlęcym.

Wcześnieiki

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność produktu Prevenar 13 podanego w 2., 3., 4. i 12. miesiącu życia oceniono w grupie około 100 przedwcześnie urodzonych niemowląt (średni szacunkowy wiek ciążowy - 31 tygodni; zakres od 26 do 36 tygodni) i porównano z wynikami uzyskanymi w grupie około 100 niemowląt urodzonych w terminie (średni szacunkowy wiek ciążowy - 39 tygodni; zakres od 37 do 42 tygodni).

Odpowiedzi immunologiczne w grupie wcześniaków oraz niemowląt urodzonych w terminie porównano, wykorzystując odsetek pacjentów osiągających stężenie przeciwciał IgG wiążących polisacharydy pneumokokowe wynoszące $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po miesiącu od zakończenia pierwotnego cyklu szczepienia niemowląt. Jest to oparta na wytycznych WHO metoda porównań immunogenności szczepionki Prevenar 13 i Prevenar.

W grupie wcześniaków u ponad 85% uzyskano stężenie przeciwciał IgG wiążących polisacharydy pneumokokowe wynoszące $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po miesiącu od zakończenia pierwotnego cyklu szczepienia niemowląt, z wyjątkiem serotypów 5 (71,7%), 6A (82,7%) i 6B (72,7%). W przypadku tych 3 serotypów odsetek odpowiedzi wśród wcześniaków był istotnie niższy niż w grupie niemowląt urodzonych w terminie. Około miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, odsetek pacjentów w każdej

grupie osiągających te same progowe wartości stężenia przeciwciał wynosił >97%, z wyjątkiem serotypu 3 (71% w grupie wcześniaków i 79% w grupie niemowląt urodzonych w terminie). Nie wiadomo czy u wcześniaków pamięć immunologiczna jest indukowana dla wszystkich serotypów. Ogólnie średnie geometryczne wartości stężeń (GMCs) przeciwciał IgG swoistych dla serotypu były niższe u wcześniaków niż u niemowląt urodzonych w terminie.

Po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia wartości OPA GMTs były podobne u wcześniaków w porównaniu do niemowląt urodzonych w terminie z wyjątkiem serotypu 5, który był niższy u wcześniaków. Po podaniu dawki uzupełniającej odpowiadającej dawce po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia, wartości OPA GMTs były podobne lub niższe dla 4 serotypów (4, 14, 18C i 19F) i istotnie statystycznie wyższe dla 6 z 13 serotypów (1, 3, 5, 7F, 9V i 19A) u wcześniaków w porównaniu do 10 z 13 serotypów (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A i 23F) u niemowląt urodzonych w terminie.

Dzieci (12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną)

Po podaniu jednej dawki produktu Prevenar 13 dzieciom (12-59 miesięcy), które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną) (2- lub 3-dawkowe szczepienie podstawowe plus dawka uzupełniająca), odsetek dzieci osiągających stężenie IgG w surowicy krwi $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ i miana przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ wynosił co najmniej 90%. Jednakże, 3 spośród 6 dodatkowych serotypów (serotypy 1, 5 i 6A) wykazywały niższe IgG GMC i GMT OPA w porównaniu z dziećmi, które otrzymały poprzednio co najmniej jedno szczepienie produktem Prevenar 13. Nie jest obecnie znane kliniczne znaczenie niższych wartości GMCs i GMTs.

Dzieci nieszczepione (12-23 miesiące)

Badania z udziałem dzieci (12 -23 miesiące) nieszczepionych produktem Prevenar (7-walentnym) wykazały, że konieczne były 2 dawki, aby osiągnąć stężenia IgG w surowicy dla serotypów 6B i 23F zbliżone do wartości osiąganych w schemacie trójdawkowym u niemowląt.

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat

W otwartym badaniu z udziałem 592 zdrowych dzieci i młodzieży, obejmującym dzieci chore na astmę (17,4%), które mogą być predysponowane do zakażenia pneumokokami, szczepionka Prevenar 13 indukowała odpowiedź immunologiczną przeciw wszystkim 13 serotypom. Pojedynczą dawkę szczepionki Prevenar 13 zastosowano u dzieci w wieku od 5 do 10 lat, które uprzednio były szczepione co najmniej jedną dawką szczepionki Prevenar oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, które nigdy nie były szczepione przeciw pneumokokom.

W obu grupach, u dzieci od 5 do 10 lat oraz u dzieci i młodzieży od 10 do 17 lat, odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do szczepionki Prevenar 13 nie była niższa niż w przypadku szczepionki Prevenar dla 7 wspólnych serotypów oraz w stosunku do szczepionki Prevenar 13 dla 6 dodatkowych serotypów w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej uzyskanej po 4. dawce u niemowląt szczepionych w wieku 2, 4, 6 oraz 12-15 miesięcy zgodnie z wynikami stężenia przeciwciał IgG w surowicy.

U dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat wartości OPA GMTs 1 miesiąc po szczepieniu nie były niższe w odniesieniu do wartości OPA GMTs w grupie od 5 do 10 lat dla 12 z 13 serotypów (z wyjątkiem serotypu 3).

Odpowiedź immunologiczna po podaniu podskórnym

Podanie podskórne szczepionki Prevenar 13 zostało ocenione w badaniu nie-porównawczym w Japonii. W badaniu wzięło udział 185 zdrowych niemowląt i dzieci, które otrzymały 4 dawki w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. Badanie wykazało, że bezpieczeństwo oraz immunogenność były zasadniczo porównywalne do obserwacji z badań, w których Prevenar 13 był podawany domięśniowo.

Skuteczność szczepionki Prevenar 13

Inwazyjna choroba pneumokokowa

Dane opublikowane przez Public Health England pokazują, że cztery lata po wprowadzeniu szczepionki Prevenar podawanej w dwudawkowym, podstawowym cyklu szczepień niemowląt z dawką przypominającą w drugim roku życia w Anglii i Walii odnotowano zmniejszenie o 98% (95% CI 95; 99) liczby przypadków choroby spowodowanej przez 7 serotypów obecnych w szczepionce, przy czym odsetek zaszczepionych wynosił 94%. Następnie cztery lata po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 stwierdzono dodatkowe zmniejszenie zapadalności na IChP spowodowaną 7 serotypami występującymi w szczepionce Prevenar, która wynosiła od 76% w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat do 91% u dzieci w wieku 5–14 lat. Redukcja swoista dla każdego z 5 dodatkowych serotypów w szczepionce Prevenar 13 (nie zaobserwowano przypadków IChP spowodowanej serotypem 5) w poszczególnych grupach wiekowych została przedstawiona w Tabeli 2. Wynosiła ona od 68% (serotyp 3) do 100% (serotyp 6A) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Istotne zmniejszenie zapadalności stwierdzono także w starszych grupach wiekowych, które nie zostały zaszczepione szczepionką Prevenar 13 (efekt pośredni).

Tabela 2: Swoista dla serotypu liczba przypadków IChP i zmniejszenie zapadalności na tę chorobę w Anglii i Walii w latach 2013/14 w porównaniu z okresem 2008/09–2009/10 (2008/10) w zależności od wieku

	<5 lat			5 do 64 lat			≥65 lat		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Zmniejszenie zapadalności, % (95% CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Zmniejszenie zapadalności, % (95% CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Zmniejszenie zapadalności, % (95% CI*)
Dodatkowe serotypy w szczepionce Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

[§] Skorygowane względem odsetka próbek poddanych serotypowaniu, brakujących danych dotyczących wieku, denominatora w porównaniu z okresem 2009/10 i trendu całkowitej liczby przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej do okresu 2009/10 (w późniejszym czasie nie stosowano korekcji względem trendu).

* 95% CI powiększony w stosunku do rozkładu Poissona z uwagi na nadmierny rozrzut wynoszący 2,1 w modelowaniu danych dotyczących IChP z okresu 2000-06 przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar.

** Przyjęto $p < 0,005$ w celu uwzględnienia serotypu 6A, w przypadku którego $p = 0,002$.

Zapalenie ucha środkowego (ZUŚ)

W badaniu opublikowanym i przeprowadzonym w Izraelu udokumentowano wpływ szczepionki Prevenar 13 podawanej w 2-dawkowym, podstawowym cyklu szczepień z dawką przypominającą w drugim roku życia, na zapadalność na ZUŚ. Dokonano tego na podstawie danych dotyczących posiewów płynu pobranego z ucha środkowego w trakcie tympanocentezy u dzieci z ZUŚ w wieku poniżej 2 lat, zgromadzonych w ramach izraelskiego populacyjnego systemu nadzoru epidemiologicznego czynnego.

Po wprowadzeniu szczepionki Prevenar, a następnie Prevenar 13, nastąpiło zmniejszenie zapadalności na ZUŚ z 2,1 do 0,1 przypadków na 1000 dzieci (96%) w przypadku serotypów szczepionki Prevenar i serotypu 6A, oraz z 0,9 do 0,1 przypadków na 1000 dzieci (89%) w przypadku pozostałych serotypów 1, 3, 5, 7F i 19A obecnych w szczepionce Prevenar 13. Roczna całkowita zapadalność na ZUŚ wywołane przez pneumokoki zmniejszyła się z 9,6 do 2,1 przypadków na 1000 dzieci (78%) pomiędzy lipcem 2004 (przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar), a czerwcem 2013 (po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13).

Zapalenie płuc

W wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym prowadzonym we Francji, porównującym okresy przed i po zastąpieniu szczepionki Prevenar szczepionką Prevenar 13, stwierdzono zmniejszenie o 16% (z 2060 do 1725 przypadków) liczby wszystkich przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) rozpoznanych na oddziałach ratunkowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 15 lat. Liczba przypadków PZP z wysiękiem opłucnowym zmniejszyła się o 53% (z 167 do 79 przypadków) ($p < 0,001$), a liczba potwierdzonych mikrobiologicznie przypadków pneumokokowego PZP o 63% (z 64 do 24 przypadków) ($p < 0,001$). W drugim roku po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 całkowita liczba przypadków PZP spowodowanych przez 6 dodatkowych serotypów obecnych w tej szczepionce zmniejszyła się z 27 do 7 izolatów (74%).

Zmniejszenie ilości przypadków zapalenia płuc było najbardziej widoczne w młodszych wiekowo grupach, odpowiednio 31,8% (z 757 do 516 przypadków) oraz 16,6% (z 833 do 695 przypadków) w grupach wiekowych < 2 lat oraz od 2 do 5 lat. Zapadalność u starszych dzieci, w większości nieszczepionych (> 5 lat) nie uległa zmianie w trakcie trwania badania.

Na podstawie danych gromadzonych obecnie w ramach systemu nadzoru epidemiologicznego (lata 2004 do 2013) w celu udokumentowania wpływu szczepionki Prevenar, a w późniejszym okresie szczepionki Prevenar 13, podawanych w dwudawkowym cyklu podstawowym z dawką przypominającą w drugim roku życia, na występowanie PZP u dzieci w wieku poniżej 5 lat w południowym Izraelu stwierdzono, że po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 nastąpiło zmniejszenie o 68% (95% CI 73; 61) liczby wizyt ambulatoryjnych i o 32% (95% CI 39; 22) liczby hospitalizacji z powodu pęcherzykowego PZP w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar.

Wpływ na nosicielstwo nosogardłowe

W badaniu porejestracyjnym prowadzonym we Francji z udziałem dzieci cierpiących na ostre zapalenie ucha środkowego oceniano zmiany w nosicielstwie nosogardłowym serotypów pneumokoków po wprowadzeniu szczepionki Prevenar (7-walentnej), a następnie Prevenar 13. W porównaniu z Prevenarem, Prevenar 13 znacząco zredukował nosicielstwo nosogardłowe wobec 6 dodatkowych serotypów (oraz serotypu 6C) łącznie oraz pojedynczych serotypów 6C, 7F, 19A. Redukcję nosicielstwa obserwowano również wobec serotypu 3 (2,5% w porównaniu do 1,1%; $p = 0,1$). Nie zaobserwowano nosicielstwa serotypów 1 i 5.

Wpływ skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom na nosicielstwo nosogardłowe analizowano w randomizowanym badaniu prowadzonym w Izraelu metodą podwójnie ślepej próby, w którym niemowlętom w wieku 2, 4, 6 i 12 miesięcy podawano Prevenar 13 bądź Prevenar (7-walentny). W porównaniu z Prevenarem, Prevenar 13 znacząco redukował nowo diagnozowane zarażenia nosogardłowe 6 serotypami dodatkowymi (oraz serotypem 6C) łącznie oraz pojedynczymi

serotypami 1, 6A, 6C, 7F, 19A. Nie obserwowano redukcji wobec serotypu 3, a w przypadku serotypu 5 nie można było ocenić wpływu ze względu na zbyt rzadkie występowanie kolonizacji. Dla 6 spośród 7 pozostałych wspólnych serotypów obserwowano podobny odsetek zakażeń w obu grupach szczepionych, natomiast wobec serotypu 19F odnotowano znaczącą redukcję.

W tym badaniu udokumentowano redukcję serotypów *S.pneumoniae* 19A, 19F i 6A niewrażliwych na wiele antybiotyków. Redukcje te wahały się między 34% a 62% w zależności od serotypu i antybiotyku.

Skuteczność ochronna szczepionki Prevenar (7-walentnej) u niemowląt i dzieci

Skuteczność 7-walentnej szczepionki Prevenar była oceniana w dwóch dużych badaniach – Northern California Kaiser Permanente (NCKP) i w badaniu Finnish Otitis Media (FinOM). Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, z aktywną kontrolą, w których niemowlęta zostały zrandomizowane w taki sposób, że otrzymywały szczepionkę Prevenar lub szczepionkę kontrolną (NCKP, szczepionka przeciw meningokokom grupy C skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ [MnCC], FinOM, szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. Wyniki skuteczności (w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc, ostremu zapaleniu ucha środkowego) zostały przedstawione poniżej (Tabela 3).

Tabela 3: Podsumowanie skuteczności szczepionki Prevenar (7-walentnej) ¹			
Test	N	VE ²	95% CI
NCKP: IChP wywołana serotypami obecnymi w szczepionce ³	30258	97%	85, 100
NCKP: zapalenie płuc ze zmienionym chorobowo obrazem klatki piersiowej w badaniu RTG	23746	35%	4, 56
NCKP: Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) ⁴	23746		
Całkowita liczba przypadków		7%	4, 10
Nawracające OZUŚ (3 przypadki w ciągu 6 miesięcy lub 4 przypadki w ciągu roku)		9%	3, 15
Nawracające OZUŚ (5 przypadków w ciągu 6 miesięcy lub 6 przypadków w ciągu roku)		23%	7, 36
Zakładanie drenażu ucha środkowego		20%	2, 35
FinOM: Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)	1662		
Całkowita liczba przypadków		6%	-4, 16
Wszystkie przypadki OZUŚ wywołane przez pneumokoki		34%	21, 45
Przypadki OZUŚ wywołane przez serotypy obecne w szczepionce		57%	44, 67

¹Analiza per protocol

²Skuteczność szczepionki

³październik 1995 do 20 kwietnia 1999

⁴październik 1995 do 30 kwietnia 1998

Skuteczność szczepionki Prevenar (7-walentnej)

Skuteczność 7-walentnej szczepionki Prevenar (zarówno bezpośrednia jak i pośrednia) przeciw chorobie pneumokokowej była oceniana zarówno w odniesieniu do trójdawkowego, jak i dwudawkowego podstawowego schematu szczepienia niemowląt, z podaniem dawki uzupełniającej (Tabela 4). W związku z powszechnym stosowaniem szczepionki Prevenar częstość występowania IChP uległa ciągłemu i znaczącemu zmniejszeniu.

Za pomocą metody przesiewowej ustalono, że szacunkowa ocena skuteczności swoistej dla serotypów szczepionkowych w przypadku 2 dawek podanych w 1. roku życia wynosiła w Wielkiej Brytanii odpowiednio 66% (-29, 91%) i 100% (25, 100%) dla serotypów 6B i 23F.

Tabela 4: Podsumowanie skuteczności szczepionki Prevenar (7-walentnej) w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej			
Kraj (rok wprowadzenia do obrotu)	Zalecany schemat dawkowania	Zmniejszenie częstości zachorowań, %	95% CI
Wielka Brytania (Anglia i Walia) ¹ (2006)	2., 4., + 13. miesiąc życia	<u>Serotypy szczepionkowe:</u> Dwie dawki podane w 1. roku życia: 85%	49, 95%
Stany Zjednoczone Ameryki (USA) (2000)	2., 4., 6., + 12.-15. miesiąc życia	Serotypy szczepionkowe: 98% Wszystkie serotypy: 77%	97, 99% 73, 79%
		Serotypy szczepionkowe: 76% Wszystkie serotypy: 38%	Nie dotyczy Nie dotyczy
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2., 4., + 12. miesiąc życia	Wszystkie serotypy: 73% <u>Serotypy szczepionkowe:</u> 2-dawkowy cykl szczepienia: 99% Pełny cykl: 100%	Nie dotyczy 92, 100% 82, 100%

¹Dzieci < 2 lat. Szacowana skuteczność szczepionki obliczona w czerwcu 2008 (metoda Broome).
²Dane z roku 2005.
³Dane z roku 2004.
⁴Dzieci < 5 lat. Styczeń 2005-grudzień 2007. Dane dotyczące całkowitej skuteczności dla schematu 2+1 nie są jeszcze dostępne.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Po wprowadzeniu szczepionki Prevenar do powszechnego programu szczepień niemowląt obserwowano skuteczność stosowania schematu 3+1 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego i zapaleniu płuc. W retrospektywnej analizie danych pochodzących z bazy ubezpieczeniowej w USA, odnotowano zmniejszenie o 42,7% (95% CI, 42,4-43,1%) częstości wizyt lekarskich spowodowanych OZUŚ i zmniejszenie ilości recept przepisywanych w związku z leczeniem OZUŚ o 41,9% u dzieci poniżej 2. roku życia, w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki (2004 wobec 1997-1999). W podobnej analizie odnotowano zmniejszenie częstości hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych związanych z zapaleniem płuc o różnej etiologii odpowiednio o 52,4% i 41,1%. Dla przypadków, które zdiagnozowano jako zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki, zaobserwowano zmniejszenie częstości hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych u dzieci poniżej 2. roku życia wynosiło odpowiednio 57,6% i 46,9%, w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki (2004 wobec 1997-1999). Chociaż nie można udowodnić bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego na podstawie tego rodzaju obserwacji, dane te wskazują, że szczepionka Prevenar odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu skali zachorowań na choroby śluzówkowe (OZUŚ, zapalenie płuc) w populacji docelowej.

Badanie skuteczności u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych

Skuteczność przeciwko PZP i IChP spowodowanym przez pneumokoki typu szczepionkowego (TS) oceniano w prowadzonym w Holandii dużym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ang. Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA). 84496 osób w wieku 65 lat i starszych otrzymało jedną dawkę szczepionki Prevenar 13 lub placebo przy randomizacji w stosunku 1:1.

Do badania CAPiTA włączono ochotników w wieku ≥ 65 lat, których charakterystyka demograficzna i zdrowotna może różnić się od osób pragnących zaszczepić się.

Pierwszy przypadek zapalenia płuc (potwierdzony w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej) wymagający hospitalizacji, stwierdzono u około 2% tej populacji (n=1814 pacjentów), z czego 329 przypadków stanowiły potwierdzone pneumokokowe PZP, a 182 przypadki pneumokokowe TS PZP w analizie per protocol i zmodyfikowanej analizie zgodnej z zamiarem leczenia (mITT).

Skuteczność wykazano w odniesieniu do pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych w populacji zgodnej z protokołem (tabela 5).

Tabela 5: Skuteczność szczepionki (VE, ang. <i>vaccine efficacy</i>) w odniesieniu do pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych badania CAPiTA (populacja zgodna z protokołem)					
Punkt końcowy oceny skuteczności	Przypadki			Skuteczność szczepionki (%) (95,2% CI)	Wartość p
	Łącznie	Grupa otrzymująca Prevenar 13	Grupa otrzymująca -ca placebo		
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Pierwszy epizod potwierdzonego PZP wywołanego przez pneumokoki TS	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
Drugorzędowe punkty końcowe					
Pierwszy epizod potwierdzonego PZP BB/NI ¹ wywołanego przez pneumokoki TS	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Pierwszy epizod TS-ICHp ²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ BB/NI – [dotyczy pozaszpitalnego zapalenia płuc] przebiegające bez bakteriemii / nieinwazyjne					
² TS-ICHp – inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez pneumokoki typu szczepionkowego					

Działanie ochronne w odniesieniu do pierwszego epizodu PZP wywołanego przez pneumokoki TS, PZP BB/NI wywołanego przez pneumokoki TS i TS-ICH utrzymywało się w trakcie całego 4-letniego badania.

Badanie to nie zostało zaprojektowane w celu wykazania skuteczności w podgrupach, a liczba uczestników w wieku ≥ 85 lat nie była wystarczająca do wykazania skuteczności w tej grupie wiekowej.

Przeprowadzono analizę *post hoc* w celu oszacowania następujących istotnych dla zdrowia publicznych punktów końcowych odnoszących się do klinicznego PZP (które zgodnie z definicją zastosowaną w badaniu CAPiTA rozpoznawano na podstawie wywiadu i badania fizykalnego niezależnie od obecności zmian naciekowych w płucach stwierdzanych w badaniu radiologicznym czy wyników badań potwierdzających etiologię): skuteczności szczepionki (VE), zmniejszenia współczynnika zapadalności (IRR, ang. *incidence rate reduction*) oraz liczby osób wymagających szczepienia (NNV, ang. *numer needed to vaccinate*) (tabela 6).

Wskaźnik IRR, określany również jako zapadalność możliwa do zapobieżenia szczepieniami, to liczba przypadków choroby, którym można zapobiegać za pomocą szczepionki na 100 000 osobołat obserwacji.

W tabeli 6 wskaźnik NNV jest miarą określającą liczbę osób, które należy zaszczepić, aby zapobiec jednemu przypadkowi klinicznego PZP.

Tabela 6: Skuteczność szczepionki (VE) w odniesieniu do klinicznego PZP*							
	Liczba epizodów		Skuteczność szczepionki ¹ % (95% CI) (wartość p w teście jednostronnym)	Zapadalność na 100 000 osobołat obserwacji (PYO, ang. <i>person-years of observation</i>)		Zmniejszenie współczynnika zapadalności ² (95% CI)	Liczba osób wymagających szczepienia ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza wszystkich epizodów	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza pierwszego epizodu	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378
* Pacjenci, u których występują co najmniej 2 spośród następujących objawów: kaszel; plwocina ropna, temperatura ciała > 38°C lub < 36,1°C; zapalenie płuc (rozpoznane na podstawie zmian osłuchowych); leukocytoza; stężenie białka C-reaktywnego > 3-krotności górnej granicy normy; hipoksemia — ciśnienie parcjalne tlenu < 60 mm Hg podczas oddychania powietrzem atmosferycznym. ¹ Do obliczenia VE zastosowano model regresji Poissona z efektami losowymi. ² Na 100 000 osobołat obserwacji. IRR oblicza się jako częstość występowania w grupie otrzymującej placebo minus częstość występowania w grupie otrzymującej szczepionkę i jest ono matematycznie równoważne $VE \times$ częstość występowania w grupie otrzymującej placebo. ³ W oparciu o 5-letni okres ochrony. NNV nie jest wskaźnikiem, ale określa liczbę przypadków, którym można zapobiec dla danej liczby zaszczepionych osób. NNV uwzględnia również okres trwania badania klinicznego lub czas trwania ochrony i jest obliczany jako 1 podzielone przez iloczyn wartości zmniejszenia współczynnika zapadalności i czasu trwania ochrony (lub badania) $\{= 1 / (\text{wartość zmniejszenia współczynnika zapadalności} \times \text{czas trwania})\}$.							

Badania immunogenności u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku

U osób dorosłych nie określono wartości progowego stężenia swoistych dla serotypu przeciwciał IgG na szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, związanego z ochroną organizmu. Do oceny potencjalnej skuteczności działania przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej i zapaleniu płuc, we wszystkich kluczowych badaniach klinicznych zastosowano zastępczo swoisty dla serotypu test opsonofagocytozy (OPA). Obliczono średnie geometryczne miana (GMTs) przeciwciał mierzonych w teście OPA, po upływie 1 miesiąca od każdego szczepienia. Miana przeciwciał w teście OPA są wyrażone jako odwrotność najwyższego rozcieńczenia serum, które zmniejsza przeżywalność pneumokoków o co najmniej 50%.

Kluczowe badania produktu Prevenar 13 miały na celu wykazanie, że funkcjonalne odpowiedzi przeciwciał mierzonych w teście OPA w odniesieniu do 13 serotypów nie są gorsze, a dla niektórych serotypów są nawet lepsze, w porównaniu z 12 wspólnymi serotypami licencjonowanej 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], po upływie jednego miesiąca od podania szczepionki. Odpowiedź na serotyp 6A, który jest unikalny dla produktu Prevenar 13, oceniono poprzez wykazanie 4-krotnego wzrostu swoistego miana przeciwciał w teście OPA powyżej poziomu sprzed szczepienia.

W Europie i USA przeprowadzono pięć badań klinicznych oceniających immunogenność szczepionki Prevenar 13 w różnych grupach wiekowych od 18 do 95 lat. Badania kliniczne produktu Prevenar 13 dostarczają obecnie danych dotyczących immunogenności u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, w tym również osób w wieku 65 lat i starszych, którym 5 lat przed włączeniem do badania podano jedną lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Każde badanie obejmowało zdrowe i immunokompetentne osoby dorosłe ze stabilnymi współistniejącymi chorobami predysponującymi do zakażeń pneumokokowych (tj. przewlekła choroba układu krążenia, przewlekła choroba płuc włączając astmę, zaburzenia czynności nerek

i cukrzyca, przewlekła choroba wątroby, w tym alkoholowa marskość wątroby) oraz osoby dorosłe z czynnikami ryzyka tj. palenie i nadużywanie alkoholu.

Immunogenność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Prevenar 13 wykazano w badaniach z udziałem dorosłych osób w wieku 18 lat i starszych, włącznie z osobami poprzednio szczepionymi polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Dorośli, którzy poprzednio nie byli szczepieni 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom

W bezpośrednim badaniu porównawczym prowadzonym z udziałem dorosłych w wieku 60-64 lata, podawano jednorazową dawkę szczepionki Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. W tym samym badaniu inna grupa dorosłych w wieku 50-59 lat i inna grupa dorosłych w wieku od 18 do 49 lat otrzymywały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13.

W Tabeli 7 porównano GMTs OPA po upływie 1 miesiąca od podania dawki, u osób w wieku 60-64 lata, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom, oraz osób w wieku 50-59 lat, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13.

Tabela 7: GMTs OPA u osób w wieku 60-64 lat, które otrzymały Prevenar 13 lub 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom (PPSV23) oraz osób w wieku 50-59 lat, które otrzymały Prevenar 13^{a,b,c}

	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 w stosunku	
	50-59 lat	60-64 lata	60-64 lata	50-59 lat w stosunku		do PPSV23,	
	N=350-384	N=359-404	N=367-402	do 60-64 lata		60-64 lata	
Serotyp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.

^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.

^c Dla serotypu 6A[†], który występuje tylko w Prevenar 13, odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 2.

U osób w wieku 60-64 lata wartości GMTs OPA dla produktu Prevenar 13 nie były gorsze niż GMTs OPA wywołane przez 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, w odniesieniu do 12 serotypów wspólnych dla obu szczepionek. W przypadku 9 serotypów wykazano, że miana przeciwciał w teście OPA były większe w sposób statystycznie znaczący u osób otrzymujących Prevenar 13.

U osób w wieku 50-59 lat wartości GMTs OPA dla wszystkich 13 serotypów w szczepionce Prevenar 13 nie były gorsze niż odpowiedzi u osób w wieku 60-64 lata. W przypadku 9 serotypów odpowiedzi immunologiczne były związane z wiekiem i były wyższe w sposób statystycznie znaczący w grupie osób 50-59-letnich niż wśród osób w wieku 60-64 lata.

U wszystkich osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13, miana przeciwciał w teście OPA na serotyp 6A były wyższe w sposób statystycznie znaczący niż u osób w wieku ≥ 60 lat, które otrzymały jednorazową dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom.

Po upływie jednego roku od zaszczepienia produktem Prevenar 13 miana przeciwciał w teście OPA zmniejszyły się w porównaniu do jednego miesiąca od zaszczepienia, mimo to miana przeciwciał w teście OPA dla wszystkich serotypów pozostały na poziomie wyższym niż w punkcie początkowym.

	Wartości początkowe OPA GMT	Wartości OPA GMT jeden rok po podaniu Prevenar 13
Dorośli w wieku 50-59 lat, którzy nie byli wcześniej zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	5 - 45	20 – 1234
Dorośli w wieku 60-64 lata, którzy nie byli wcześniej zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	5 - 37	19 – 733

W Tabeli 8 przedstawiono wartości GMTs OPA po 1 miesiącu od podania jednej dawki szczepionki Prevenar 13 u osób w wieku 18–49 lat i 60–64 lata.

Tabela 8: GMTs OPA u osób w wieku 18–49 lat i 60-64 lata, które otrzymały produkt Prevenar 13^{a,b}				
	18–49 lat N=836–866	60–64 lata N=359–404	18–49 lat w stosunku do 60–64 lata	
Serotyp	GMT^b	GMT^b	GMR	(95% CI^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.

^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.

^c Przedziały ufności (ang. confidence interval, CI) dla GMR uzyskuje się przez odwrotne przekształcenie przedziału ufności obliczonego na podstawie rozkładu t-Studenta dla średniej różnicy logarytmów mierzonych wartości.

U osób dorosłych w wieku 18–49 lat wartości GMTs OPA dla wszystkich 13 serotypów, które zawierała szczepionka Prevenar 13, spełniały kryterium non-inferiority w stosunku do odpowiedzi po podaniu szczepionki Prevenar 13 u osób w wieku 60–64 lat.

Po roku od podania szczepionki Prevenar 13 miana przeciwciał w teście OPA były niższe niż miesiąc po zaszczepieniu, jednak miana przeciwciał w teście OPA dla wszystkich serotypów utrzymywały się powyżej poziomu wyjściowego.

	Wyjściowe wartości OPA GMT	Wartości OPA GMT rok po podaniu szczepionki Prevenar 13
Osoby dorosłe w wieku 18–49 lat, którzy nie byli wcześniej szczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	od 5 do 186	od 23 do 2948

Osoby dorosłe, które poprzednio otrzymały 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom

Odpowiedzi immunologiczne na szczepionkę Prevenar 13 i 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom porównywano w bezpośrednim badaniu porównawczym u osób w wieku ≥ 70 lat, które przyjęły jednorazową dawkę szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed zaszczepieniem w ramach badania.

W Tabeli 9 porównano GMTs OPA po upływie 1 miesiąca od przyjęcia dawki, u osób dorosłych w wieku ≥ 70 lat poprzednio zaszczepionych polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom.

Tabela 9: GMTs OPA u osób w wieku ≥ 70 lat zaszczepionych pneumokokową szczepionką polisacharydową, które otrzymały Prevenar 13 lub 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT w stosunku do PPSV23	
Serotyp	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)
^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.				
^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.				
^c Dla serotypu 6A [†] , który występuje tylko w Prevenar 13, odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 2.				

U osób dorosłych, które otrzymały szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed udziałem w badaniu klinicznym, wartości GMTs OPA dla produktu Prevenar 13 nie były gorsze niż odpowiedzi na 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, w zakresie 12 wspólnych serotypów. W tym badaniu wykazano ponadto, że wartości GMTs OPA są wyższe w sposób statystycznie znaczący dla 10 spośród 12 wspólnych serotypów. Odpowiedzi immunologiczne na serotyp 6A były wyższe w sposób statystycznie znaczący po zaszczepieniu produktem Prevenar 13 niż 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom.

U osób dorosłych w wieku 70 lat i starszych, które przyjmowały 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed włączeniem do udziału w badaniu, miana przeciwciał w teście OPA po jednym roku od zaszczepienia w ramach badania zmniejszyły się w porównaniu z wartościami po jednym miesiącu od zaszczepienia, ale pozostały dla wszystkich serotypów wyższe od wartości w punkcie początkowym.

	Wartości początkowe OPA GMT	Wartości OPA GMT jeden rok po podaniu Prevenar 13
Dorośli w wieku ≥ 70 lat zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed badaniem	9 - 122	18 - 381

Odpowiedź immunologiczna w szczególnych grupach pacjentów

U osób, u których występują opisane poniżej choroby, ryzyko choroby pneumokokowej jest zwiększone. Znaczenie kliniczne stężeń przeciwciał wywołanych podaniem produktu Prevenar 13 w tych szczególnych grupach pacjentów jest nieznane.

Niedokrwistość sierpowata

W jednoramiennym badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby we Francji, Włoszech, Wielkiej Brytanii, Libanie, Egipcie i Arabii Saudyjskiej podano 2 dawki produktu Prevenar 13 w odstępie 6 miesięcy w 158-osobowej grupie dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatą w wieku od ≥ 6 lat do < 18 lat, którym podano wcześniej jedną lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Po pierwszym szczepieniu stężenie przeciwciał wywołane podaniem produktu leczniczego Prevenar 13, mierzone za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs, było statystycznie istotnie wyższe niż przed szczepieniem. Odpowiedź immunologiczna po drugiej dawce była porównywalna z odpowiedzią uzyskaną po pierwszej dawce. Rok po podaniu drugiej dawki stężenia przeciwciał mierzone zarówno za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs były wyższe niż przed podaniem pierwszej dawki produktu Prevenar 13, poza wartościami IgG GMCs dla serotypów 3 i 5, które były ilościowo porównywalne.

Dodatkowe dane dotyczące immunogenności szczepionki Prevenar (7-walentnej): dzieci z niedokrwistością sierpowatą

Immunogenność szczepionki Prevenar oceniono w wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby, w którym uczestniczyło 49 dzieci z niedokrwistością sierpowatą. Dzieci zostały zaszczepione szczepionką Prevenar (3 dawki w odstępie miesiąca, począwszy od 2. miesiąca życia); 46 dzieci z tej grupy otrzymało również 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom w wieku 15–18 miesięcy. Po podstawowej immunizacji u 95,6% pacjentów stężenie przeciwciał wynosiło co najmniej 0,35 $\mu\text{g/ml}$ w przypadku wszystkich siedmiu serotypów obecnych w produkcie Prevenar. Po podaniu szczepionki polisacharydowej zaobserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko siedmiu serotypom, co sugeruje, że pamięć immunologiczna była dobrze zachowana.

Zakażenie wirusem HIV

Dzieci i dorośli nieszczepieni wcześniej szczepionką przeciw pneumokokom

Dzieci i dorośli zakażeni wirusem HIV z $\text{CD4} \geq 200$ komórek/ μl (średnio 717,0 komórek/ μl), wiramią $< 50\,000$ kopii/ml (średnio 2090,0 kopii/ml) i brakiem aktywnej choroby związanej z AIDS, którzy nie byli wcześniej szczepieni szczepionką przeciw pneumokokom, otrzymali 3 dawki produktu Prevenar 13. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami następnie podano jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Szczepionki były podawane w odstępach 1 miesiąca. Odpowiedzi immunologiczne oceniano u 259–270 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu od podania każdej dawki szczepionki. Po pierwszej dawce produktu Prevenar 13, stężenia przeciwciał mierzone zarówno za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs były statystycznie istotnie wyższe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedź immunologiczna była porównywalna z odpowiedzią po pierwszej dawce lub od niej wyższa.

Dorośli szczepieni wcześniej 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom

Dorośli zakażeni wirusem HIV w wieku ≥ 18 lat z $\text{CD4} \geq 200$ komórek/ μl (średnio 609,1 komórek/ μl), wiramią $< 50\,000$ kopii/ml (średnio 330,6 kopii/ml) i brakiem aktywnej choroby związanej z AIDS, którzy byli wcześniej szczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową

przeciwko pneumokokom podaną co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, otrzymali 3 dawki produktu Prevenar 13 — w momencie włączenia do badania, a następnie po 6 i 12 miesiącach od podania pierwszej dawki produktu Prevenar 13. Odpowiedzi immunologiczne oceniano u 231–255 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu od podania każdej dawki szczepionki Prevenar 13. Po pierwszej dawce produktu Prevenar 13, stężenia przeciwciał mierzone za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs, były statystycznie istotnie wyższe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedź immunologiczna była porównywalna z odpowiedzią po pierwszej dawce lub od niej wyższa. W badaniu 162 pacjentów otrzymało wcześniej jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom, 143 pacjentów otrzymało wcześniej 2 dwie dawki i 26 pacjentów otrzymało wcześniej więcej niż 2 dawki 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom. U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom stwierdzono podobną odpowiedź immunologiczną, jak u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną dawkę.

Przeszczep komórek hematopoetycznych szpiku

Dzieci i dorośli po allogenicznym przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku w wieku ≥ 2 lat z całkowitą remisją hematologiczną podstawowej choroby lub bardzo dobrą częściową remisją w przypadku chłoniaka i szpiczaka otrzymali trzy dawki produktu Prevenar 13 z odstępem przynajmniej 1 miesiąca między dawkami. Pierwszą dawkę podano od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku. Czwartą dawkę (uzupełniającą) produktu Prevenar 13 podano 6 miesięcy po trzeciej dawce. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami 1 miesiąc po czwartej dawce produktu Prevenar 13 podano jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Odpowiedzi immunologiczne mierzone za pomocą wartości IgG GMCs oceniano u 168–211 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu po szczepieniu. Po każdej dawce produktu Prevenar 13 uzyskiwano podwyższone stężenia przeciwciał. Po czwartej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były istotnie podwyższone dla wszystkich serotypów w porównaniu ze stężeniami po trzeciej dawce. W tym badaniu nie mierzono mian aktywnych biologicznie przeciwciał (mian przeciwciał w teście OPA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, tolerancji miejscowej oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas bursztynowy
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

Adiuwant, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Prevenar 13 przechowywany w temperaturze nieprzekraczającej 25°C zachowuje stabilność przez cztery dni. Jeśli nie zostanie zużyty w tym okresie, Prevenar 13 należy zniszczyć. Powyższe dane przeznaczone są dla fachowego personelu medycznego, jako wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia przejściowych wahań temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z zatyczką tłoka (bezląteksowa guma chlorobutyłowa) i wieczkiem ochronnym (bezląteksowa guma izoprenowo-bromobutyłowa).

Wielkość opakowania 1, 10 lub 50 ampułkostrzykawek z igłą lub bez igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przechowywania może powstać biały osad oraz przezroczysty supernatant. Nie oznacza to pogorszenia jakości produktu.

Przed usunięciem powietrza ze strzykawki, należy dobrze wstrząsnąć szczepionką w celu uzyskania jednorodnej, białej zawiesiny. Przed podaniem szczepionki należy ocenić wzrokowo, czy w fiolce nie znajdują się ciała obce i (lub) nie wystąpiły zmiany właściwości fizycznych. W przypadku stwierdzenia takich zmian, szczepionki nie należy stosować.

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/590/001
EU/1/09/590/002
EU/1/09/590/003
EU/1/09/590/004
EU/1/09/590/005
EU/1/09/590/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 grudnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej fiolce
szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ¹	4,4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ¹	2,2 µg

¹ skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, adsorbowany na fosforanie glinu

1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM₁₉₇ i 0,125 mg glinu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej fiolce.
Szczepionka jest jednorodną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia.

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.

Informacje dotyczące ochrony przeciw określonym serotypom pneumokokowym, patrz punkty 4.4 i 5.1.

Stosowanie szczepionki Prevenar 13 powinno być ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej i zapalenia płuc w różnych grupach wiekowych, chorób współistniejących, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schematy szczepienia szczepionką Prevenar 13 powinny być oparte na oficjalnych zaleceniach.

Dawkowanie

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar 13 dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar 13.

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy

Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia

Zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia obejmuje trzy dawki, pierwsza dawka zwykle podawana w drugim miesiącu życia, a dawki następne przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.

Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia

Alternatywnie, jeżeli Prevenar 13 jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia, w którym podaje się dawki po 0,5 ml szczepionki. Pierwsza dawka może być podana od 2. miesiąca życia, druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki trzeciej (przypominającej) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkt 5.1).

Wcześnieiki (< 37 tygodnia ciąży)

U wcześniaków zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia niemowląt obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się w 2. miesiącu życia, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy

Niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy

Dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Dzieci w wieku 12-23 miesięcy

Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat

Jedna dawka 0,5 ml.

Schemat szczepienia produktem Prevenar 13 u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar (7-walentnym) (*Streptococcus pneumoniae* serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Prevenar 13 zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar, przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM₁₉₇.

U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, można zmienić szczepionkę na Prevenar 13 na każdym etapie schematu szczepienia.

Młodsze dzieci (w wieku 12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną)
Młodsze dzieci, które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną),

powinny otrzymać jedną dawkę 0,5 ml szczepionki Prevenar 13 w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej na 6 dodatkowych serotypów. Dawkę tę należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej) (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat

Dzieci w wieku od 5 do 17 lat mogą otrzymać jedną dawkę szczepionki Prevenar 13, jeżeli uprzednio były szczepione jedną dawką lub kilkoma dawkami szczepionki Prevenar. Tę dawkę szczepionki Prevenar 13 należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej) (patrz punkt 5.1).

Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Jedna dawka.

Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13.

Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13 jako pierwszy (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak niedokrwistość sierpowata lub zakażenie wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar 13 (patrz punkt 5.1).

W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar 13, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na toksoid błonicy.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Prevenar 13 należy odłożyć na późniejszy termin u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Niewielka infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna jednak być powodem odroczenia szczepienia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Prevenar 13 nie wolno podawać donaczyniowo.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek parenteralnych, należy zabezpieczyć odpowiednie leki i nadzór medyczny na wypadek ewentualnego wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Szczepionki nie należy podawać domięśniowo pacjentom z trombocytopenią lub z innym zaburzeniem krzepnięcia, które może stanowić przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego, ale można

podać podskórnie, jeśli potencjalne korzyści ze szczepienia znacznie przeważają ryzyko (patrz punkt 5.1).

Prevenar 13 zapewnia ochronę tylko przed serotypami *Streptococcus pneumoniae*, które są zawarte w szczepionce, a nie chroni przed innymi mikroorganizmami powodującymi chorobę inwazyjną, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego. Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13 może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym osobom ochrony przed chorobą pneumokokową. Należy zwrócić się do właściwej organizacji krajowej, aby uzyskać aktualne dane epidemiologiczne dla danego kraju.

U osób z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną występującą z powodu leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub innych przyczyn, może nastąpić zmniejszenie produkcji przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie.

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności obejmujące ograniczoną liczbę osób cierpiących na niedokrwistość sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku (patrz punkt 5.1). Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności produktu Prevenar 13 u osób w innych określonych grupach o obniżonej odporności (np. pacjenci z chorobą nowotworową lub zespołem nerczycowym); decyzję o szczepieniu należy podejmować indywidualnie.

Niniejszy produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę tj. zasadniczo nie zawiera sodu.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

W badaniach klinicznych Prevenar 13 indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich trzynastu serotypów zawartych w szczepionce. Odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypu 3 po podaniu dawki uzupełniającej nie wzrosła ponad poziom obserwowany po cyklu szczepień u niemowląt; znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do indukcji pamięci immunologicznej wobec serotypu 3 nie jest znane (patrz punkt 5.1).

Odsetek dzieci, u których uzyskano indukcję aktywnych biologicznie przeciwciał (miano OPA $\geq$ 1:8) wobec serotypów 1, 3 i 5 był wysoki. Jednakże średnie geometryczne miano w teście OPA (GMTs) były niższe niż te przeciw pozostałym dodatkowym serotypom obecnym w szczepionce; znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do zapewnienia skuteczności jest nieznane (patrz punkt 5.1).

Na podstawie ograniczonych danych wykazano, że produkt Prevenar 7-walentny (podstawowy cykl szczepienia obejmujący 3 dawki) powoduje powstanie odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej u niemowląt z niedokrwistością sierpowatą, przy profilu bezpieczeństwa podobnym do obserwowanego w grupie o niskim ryzyku (patrz punkt 5.1).

Dzieci poniżej 2. roku życia powinny otrzymać odpowiednią dla wieku liczbę dawek szczepionki Prevenar 13 (patrz punkt 4.2). Zastosowanie tej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej nie zastępuje podawania 23-walentnych szczepionek pneumokokowych dzieciom $\geq$ 2. roku życia z chorobami (takimi jak: niedokrwistość sierpowata, brak śledziony, zakażenie HIV, choroba przewlekła lub niedobór odporności) klasyfikującymi je w grupie podwyższonego ryzyka choroby inwazyjnej spowodowanej przez *Streptococcus pneumoniae*. Jeżeli jest to zalecane, dzieci w wieku $\geq$ 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka, wcześniej szczepione produktem Prevenar 13, powinny otrzymać 23-walentną szczepionkę pneumokokową. Odstęp pomiędzy podaniem 13-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Prevenar 13) i 23-walentnej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak jest danych stwierdzających czy zastosowanie 23-walentnej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej u dzieci dotychczas nieszczepionych lub szczepionych produktem Prevenar 13 może powodować zmniejszoną odpowiedź immunologiczną na kolejne dawki produktu Prevenar 13.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek podstawowego cyklu szczepienia bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodniu ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Ze względu na serotypy szczepionki można się spodziewać, iż ochrona przed zapaleniem ucha środkowego będzie mniejsza niż ochrona przed chorobą inwazyjną. Ze względu na to, że zapalenie ucha środkowego wywoływane jest przez liczne drobnoustroje, inne niż serotypy pneumokokowe występujące w szczepionce, należy wziąć pod uwagę, iż ochrona przed zapaleniem ucha środkowego może być mniejsza (patrz punkt 5.1).

Podczas jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13 z Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), częstość występowania gorączki była podobna do tej, obserwowanej po jednoczesnym podaniu szczepionki Prevenar (7-walentnej) ze szczepionką Infanrix hexa (patrz punkt 4.8). W przypadku jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13 i szczepionki Infanrix hexa obserwowano zwiększoną częstość zgłaszania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwgorączkowe należy rozpocząć zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi w przypadku dzieci z chorobami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie, i u wszystkich dzieci otrzymujących Prevenar 13 jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Prevenar 13 można podawać jednocześnie z następującymi szczepionkami, zarówno monowalentnymi jak i skojarzonymi: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi - acelularną lub pełnokomórkową, szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b, inaktywowaną szczepionką przeciw polio, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wskazówki dotyczące szczepionki Infanrix hexa, patrz punkt 4.4), szczepionką przeciw meningokokom typu C, szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i szczepionką przeciw rotawirusom.

Prevenar 13 można również podawać jednocześnie z polisacharydową szczepionką przeciwko meningokokom grup serologicznych A, C, W i Y skoniugowaną z toksoidem tężcowym dzieciom w wieku od 12 do 23 miesięcy, które były wcześniej odpowiednio zaszczepione szczepionką Prevenar 13 (zgodnie z lokalnymi zaleceniami).

Dane z badań klinicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, oceniające wpływ profilaktycznego zastosowania leków przeciwgorączkowych (ibuprofenu i paracetamolu) na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Prevenar 13, sugerują, że podanie paracetamolu jednocześnie lub w dniu szczepienia, może osłabić odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Prevenar 13 po zastosowaniu podstawowego cyklu szczepienia. Odpowiedź na dawkę uzupełniającą podaną w wieku 12 miesięcy pozostaje bez zmian. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

Obecnie brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku od 18 do 49 lat

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku 50 lat i starsi

Prevenar 13 można podawać równocześnie z sezonową trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV).

W dwóch badaniach przeprowadzonych u osób dorosłych w wieku 50-59 lat oraz 65 lat i starszych wykazano, że Prevenar 13 może być podawany jednocześnie z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV). Odpowiedź na wszystkie trzy antygeny TIV była porównywalna w przypadku kiedy szczepionka TIV była podana osobno, jak i równocześnie ze szczepionką Prevenar 13.

W przypadku jednoczesnego podania szczepionki Prevenar 13 ze szczepionką TIV, odpowiedź immunologiczna na Prevenar 13 była mniejsza w porównaniu do podania szczepionki Prevenar 13 osobno, jednakże nie zaobserwowano długoterminowego wpływu na stężenia krążących przeciwciał.

W trzecim badaniu u osób dorosłych w wieku 50–93 lat wykazano, że szczepionka Prevenar 13 może być podawana jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie sezonowej (QIV). Odpowiedź immunologiczna na wszystkie cztery szczepy QIV nie była niższa, gdy szczepionka Prevenar 13 była podawana jednocześnie ze szczepionką QIV w porównaniu do podawania samej szczepionki QIV.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Prevenar 13 nie była niższa, gdy szczepionka Prevenar 13 była podawana jednocześnie ze szczepionką QIV w porównaniu do podawania samej szczepionki Prevenar 13. Podobnie jak w przypadku jednoczesnego podawania ze szczepionkami trójwalentnymi, odpowiedź immunologiczna na niektóre serotypy pneumokoków była niższa, gdy obie szczepionki były podawane jednocześnie.

Jednoczesne podawanie z innymi szczepionkami nie zostało zbadane.

Różne szczepionki parenteralne należy zawsze podawać w różne miejsca szczepienia.

Równoczesne podanie szczepionki Prevenar 13 z 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom nie zostało zbadane. W badaniach klinicznych, w których Prevenar 13 został podany 1 rok po podaniu 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom, odpowiedź immunologiczna na wszystkie serotypy była mniejsza, w porównaniu do sytuacji, w której Prevenar 13 był podany osobom wcześniej niezaszczepionym 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki przeciw pneumokokom 13-walentnej skoniugowanej u kobiet w okresie ciąży. Z tego powodu zaleca się unikanie stosowania produktu Prevenar 13 w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka przeciw pneumokokom 13-walentna skoniugowana przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prevenar 13 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Analiza częstości zgłoszonych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazuje na zwiększone ryzyko występowania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych w przypadku grup zgłaszających stosowanie szczepionki Prevenar 13 wraz ze szczepionką Infanrix hexa w porównaniu z grupami zgłaszającymi stosowanie samej szczepionki Prevenar 13.

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu we wszystkich grupach wiekowych zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, ze zmniejszającą się częstością i nasileniem. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 14267 dawek szczepionki 4429 zdrowym niemowlętom; pierwszą dawkę w wieku od 6 tygodni i dawkę uzupełniającą w wieku 11-16 miesięcy. We wszystkich badaniach z udziałem niemowląt Prevenar 13 podawano równocześnie ze szczepionkami zalecanymi w okresie dziecięcym (patrz punkt 4.5).

Oceniano także bezpieczeństwo u 354 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 5 lat), które nie były wcześniej szczepione.

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat były reakcje w miejscu szczepienia, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i (lub) bezsenność.

W badaniu klinicznym u niemowląt zaszczepionych w 2., 3. i 4. miesiącu życia, gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ zgłaszano częściej wśród niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar (7-walentną) jednocześnie z Infanrix hexa (28,3% do 42,3%), niż u niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa (15,6% do 23,1%). Po szczepieniu przypominającym w 12.-15. miesiącu, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ występowała u 50,0% niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar (7-walentną) oraz Infanrix hexa w tym samym czasie, w porównaniu do 33,6% niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa. Reakcje te miały w większości umiarkowane nasilenie (gorączka $\leq 39^{\circ}\text{C}$) oraz były przemijające.

U dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy obserwowano większą częstość reakcji w miejscu szczepienia, niż u niemowląt po podstawowym cyklu szczepień produktem Prevenar 13.

Działania niepożądane z badań klinicznych

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa produktu Prevenar 13 był podobny do produktu Prevenar. Obserwowane w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 działania niepożądane zostały podzielone z uwzględnieniem częstości występowania:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: drgawki (w tym drgawki gorączkowe)

Rzadko: epizody hipotoniczno-hiporeaktywne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka

Niezbyt często: pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka; drażliwość; rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat])

Często: gorączka > 39°C; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu); rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt)

Niezbyt często: rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm; płacz

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup wiekowych:

Bezdech u niemowląt przedwcześnie urodzonych (≤ 28 . tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

Bezpieczeństwo stosowania zostało ocenione u 592 dzieci (294 dzieci w wieku od 5 do 10 lat, które uprzednio były szczepione co najmniej jedną dawką szczepionki Prevenar oraz u 298 dzieci w wieku od 10 do 17 lat, które nie otrzymały szczepionki przeciw pneumokokom).

Najczęściej występujące działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat to:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: drażliwość; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; tkliwość w miejscu szczepienia (w tym upośledzająca ruch)

Często: gorączka

Inne działania niepożądane wcześniej obserwowane u niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat mogą również dotyczyć tej grupy wiekowej, choć nie zostały zaobserwowane w tym badaniu, ze względu na małą liczbę uczestników.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

U dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem bólu głowy, wymiotów, biegunki, gorączki, zmęczenia oraz bólu stawów i mięśni, które występowały bardzo często.

Dorośli w wieku > 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniono w 7 badaniach klinicznych obejmujących 91593 osób dorosłych w wieku od 18 do 101 lat. Prevenar 13 podano 48806 osobom dorosłym; 2616 (5,4%) w wieku od 50 do 64 lat oraz 45291 (92,8%) w wieku 65 lat i starszym. Jedno z 7 badań obejmowało grupę dorosłych (n = 899) w wieku od 18 do 49 lat, którzy otrzymali szczepionkę Prevenar 13 oraz nie byli wcześniej szczepieni 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Spośród osób, które otrzymały Prevenar 13, 1916 osób dorosłych było wcześniej zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, co najmniej 3 lata przed badaniem, a 46890 nie było zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Tendencja w kierunku występowania mniejszej częstości działań niepożądanych była związana ze starszym wiekiem; osoby powyżej 65 lat (niezależnie od tego, czy były wcześniej szczepione) zgłaszały mniej działań niepożądanych niż młodsze osoby dorosłe. Reakcje niepożądane występowały najczęściej u najmłodszych dorosłych, czyli u osób w wieku od 18 do 29 lat.

Ogólnie, kategorie częstości działań niepożądanych były podobne we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem częstości występowania wymiotów, które u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat występowały bardzo często ($\geq 1/10$), a w innych grupach wiekowych często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) oraz gorączki, która występowała bardzo często u osób dorosłych wieku od 18 do 29 lat, a w pozostałych grupach wiekowych występowała często. Silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia i znaczne upośledzenie ruchu ręką występowały bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat oraz często w pozostałych grupach wiekowych.

Działania niepożądane z badań klinicznych

W 6 badaniach klinicznych spodziewano się wystąpienia reakcji miejscowych i zdarzeń układowych codziennie po każdym szczepieniu przez 14 dni, a przez 7 dni w pozostałym badaniu. Podane poniżej częstości występowania są oparte na działaniach niepożądanych, które oceniano w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 osób dorosłych:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: biegunka; wymioty (u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat)

Często: wymioty (u osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych)

Niezbyt często: nudności

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: dreszcze; zmęczenie; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk w miejscu szczepienia; ból/tkliwość w miejscu szczepienia (silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia występowały bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 39 lat); upośledzony ruch ręką (znaczne upośledzenie ruchu ręką występowało bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat)

Często: gorączka (bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 29 lat)

Niezbyt często: powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: ból stawów; ból mięśni

Ogólnie, nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania działań niepożądanych podczas podawania produktu Prevenar 13 osobom dorosłym szczepionym wcześniej polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

U dorosłych zakażonych wirusem HIV częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często, i nudności, które występowały często.

U dorosłych po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych spodziewanych reakcji układowych podczas jednoczesnego podawania produktu Prevenar 13 z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki TIV podawanej osobno (ból głowy, dreszcze, wysypka, zmniejszony apetyt, ból stawów i ból mięśni) lub do produktu Prevenar 13 podawanego osobno (ból głowy, zmęczenie, dreszcze, zmniejszony apetyt i ból stawów).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu

Podane poniżej działania niepożądane uznaje się za działania niepożądane produktu Prevenar 13; ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych, ich częstość występowania nie może być określona i dlatego uznawana jest jako częstość nieznana.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

powiększenie węzłów chłonnych (w okolicy miejsca szczepienia)

Zaburzenia układu immunologicznego:

reakcje anafilaktyczne / rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

pokrzywka w miejscu szczepienia; zapalenie skóry w miejscu szczepienia; świąd w miejscu szczepienia; zaczerwienienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Prevenar 13 jest mało prawdopodobne ze względu na opakowanie w postaci jednodawkowej fiolki. Stwierdzono jednak przypadki przedawkowania produktu Prevenar 13 u niemowląt i dzieci, polegające na podaniu kolejnej dawki w krótszym niż zalecany okres w stosunku do poprzedniej dawki. Zazwyczaj, działania niepożądane występujące w przypadku przedawkowania produktu Prevenar 13 były takie same, jak działania niepożądane obserwowane po zalecanych schematach szczepienia produktem Prevenar 13 u niemowląt i dzieci.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki pneumokokowe, kod ATC: J07AL02.

Prevenar 13 zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇.

Obciążenie chorobą

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

W oparciu o obserwacje rozkładu serotypów występujących w Europie, przeprowadzone przed wprowadzeniem produktu Prevenar do leczenia, szacuje się, że Prevenar 13 pokrywa około 73%-100% (w zależności od kraju) serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową (ICHp) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A odpowiadają za 15,6% do 59,7% przypadków choroby inwazyjnej, w zależności od kraju, czasu badania i zastosowania produktu Prevenar.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) to częsta choroba wieku dziecięcego o różnej etiologii. Bakterie mogą być przyczyną 60-70% epizodów klinicznych OZUŚ. *S. pneumoniae* jest najczęstszą przyczyną wszystkich bakteryjnych przypadków OZUŚ na całym świecie.

Szacuje się, że Prevenar 13 pokrywa ponad 90% opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe serotypów odpowiedzialnych za ICHp.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, częstość występowania choroby pneumokokowej jest mała, natomiast występuje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności u tych pacjentów, u których występują współistniejące choroby.

Osoby dorosłe w wieku ≥ 18 lat i starsze

Najczęstszą postacią kliniczną choroby pneumokokowej u osób dorosłych jest zapalenie płuc.

Zgłaszana zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) i ICHp w Europie różni się w poszczególnych krajach, zwiększa się wraz z wiekiem po 50. roku życia i jest największa u osób w wieku ≥ 65 lat. Najczęstszą przyczyną PZP jest *S. pneumoniae*, odpowiadając szacunkowo za około 30% wszystkich przypadków PZP wymagających hospitalizacji u osób dorosłych w krajach rozwiniętych.

Najczęściej występującymi postaciami ICHp u osób dorosłych są zapalenie płuc przebiegające z bakteriami (około 80% przypadków ICHp u osób dorosłych), bakteriami o nieustalonym pochodzeniu i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W oparciu o dane dotyczące choroby pneumokokowej, uzyskane po wprowadzeniu produktu Prevenar, ale przed wprowadzeniem produktu Prevenar 13 do programów szczepień dzieci, serotypy pneumokokowe występujące w produkcie Prevenar 13 mogą odpowiadać za co najmniej od 50% do 76% (w zależności od kraju) przypadków wystąpienia ICHp u osób dorosłych.

Ryzyko występowania PZP i ICHp u osób dorosłych zwiększa się także w przypadku występowania przewlekłych chorób podstawowych, takich jak anatomiczny lub czynnościowy brak śledziony, cukrzyca, astma oskrzelowa, przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego, płuc, nerek lub wątroby i jest największe u osób z obniżoną odpornością, na przykład w przypadku chorób nowotworowych układu krwiotwórczego lub zakażenia wirusem HIV.

Immunogenność produktu Prevenar 13 w badaniach klinicznych u niemowląt, dzieci i młodzieży

Skuteczność szczepionki Prevenar 13 w zapobieganiu IChP nie była badana. Zgodnie z zaleceniami WHO ocena potencjalnej skuteczności w zapobieganiu IChP u niemowląt i młodszych dzieci oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Prevenar 13, jak i w szczepionce Prevenar, której skuteczność ochronną udowodniono wcześniej (skuteczność szczepionki Prevenar (7-walentnej) u niemowląt i dzieci, patrz poniżej). Badano również odpowiedź immunologiczną na dodatkowych 6 serotypów.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu trójdawkowego podstawowego cyklu szczepienia

Badania kliniczne z zastosowaniem różnych schematów szczepień zostały przeprowadzone w wielu krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych, i obejmowały dwa randomizowane badania typu non-inferiority (Niemcy – podstawowy cykl szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia [006] i Stany Zjednoczone – podstawowy cykl szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia [004]). W tych dwóch badaniach porównywano odpowiedź immunologiczną przy użyciu kryteriów, takich jak odsetek zaszczepionych, u których stężenie swoistych serotypowo przeciwciał IgG przeciw polisacharydom w surowicy wynosiło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ po upływie miesiąca od zakończenia szczepienia pierwotnego i porównanie średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs, ELISA); dodatkowo porównano miano przeciwciał w teście OPA u pacjentów otrzymujących produkt Prevenar 13 i Prevenar. W przypadku dodatkowych sześciu serotypów wartości te zostały porównane z najniższą odpowiedzią wśród siedmiu wspólnych serotypów u zaszczepionych szczepionką Prevenar.

Porównanie odpowiedzi immunologicznej (w oparciu o kryterium non-inferiority) w badaniu 006, podane na podstawie odsetka niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG w surowicy przeciw wszystkim serotypom szczepionkowym wynosiło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, zostało przedstawione w Tabeli 1. W badaniu 004 uzyskano podobne wyniki. Wykazano co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu szczepionki Prevenar 13 (dolna granica 95% CI dla różnicy odsetka odpowiedzi na poziomie $0,35 \mu\text{g/ml}$ między grupami wyniosła $>-10\%$) w odniesieniu do wszystkich wspólnych 7 serotypów, z wyjątkiem serotypu 6B w badaniu 006 i serotypów 6B i 9V w badaniu 004, przy czym różnica była niewielka. Dla wszystkich siedmiu wspólnych serotypów wykazano spełnienie kryteriów non-inferiority w odniesieniu do wyników średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs) mierzonych testem ELISA. Prevenar 13 indukuje wytworzenie porównywalnych, chociaż nieco niższych niż Prevenar, stężeń przeciwciał dla 7 wspólnych serotypów. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych różnic.

Kryterium non-inferiority zostało spełnione w odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów w oparciu o odsetek zaszczepionych niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG wyniosło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ oraz w oparciu o porównanie wyników średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs, ELISA) w badaniu 006. Kryterium powyższe zostało również spełnione w odniesieniu do 5 z 6 dodatkowych serotypów, z wyjątkiem serotypu 3, w badaniu 004. Odsetek pacjentów, otrzymujących szczepionkę Prevenar 13, u których stężenie przeciwciał IgG w surowicy wyniosło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ dla serotypu 3 wyniósł 98,2% (badanie 006) i 63,5% (badanie 004).

Tabela 1: Porównanie odsetka pacjentów, którzy po 3. dawce szczepionki uzyskali stężenie przeciwciał IgG przeciw polisacharydom pneumokokowym wynoszące $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – badanie 006			
Serotypy	Prevenar 13 % (N=282-285)	Prevenar (7-walentny) % (N=277-279)	Różnica (95% CI)
Serotypy – Prevenar (7-walentny)			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
Dodatkowe serotypy w Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)
* Serotyp w szczepionce Prevenar, dla którego odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi to serotyp 6B w badaniu 006 (87,1%).			

Prevenar 13 indukował wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciw wszystkim 13 serotypom w badaniach 004 i 006. W odniesieniu do 7 wspólnych serotypów nie było różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których miano przeciwciał wyniosło w teście OPA $\geq 1:8$. W odniesieniu do każdego z siedmiu wspólnych serotypów miano przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$, po miesiącu od podania podstawowego cyklu szczepienia, osiągnęło odpowiednio $>96\%$ i $>90\%$ pacjentów otrzymujących szczepionkę Prevenar 13 w badaniu 006 i 004.

W odniesieniu do każdego z dodatkowych 6 serotypów, produkt Prevenar 13 indukował wytworzenie miana przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ u 91,4% do 100% zaszczepionych po upływie miesiąca od zakończenia szczepienia podstawowego w badaniach 004/006. Średnie geometryczne mian aktywnych biologicznie przeciwciał (OPA) dla serotypów 1, 3 i 5 były niższe niż w przypadku pozostałych dodatkowych serotypów; znaczenie kliniczne tej obserwacji dla skuteczności ochrony nie jest znane.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu dwudawkowego podstawowego cyklu szczepienia u niemowląt

Immunogenność po podaniu dwóch dawek szczepionki niemowlętom została udokumentowana w czterech badaniach. Odsetek niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG przeciw pneumokokowym polisacharydom otoczkowym wynosiło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ po upływie miesiąca od podania drugiej dawki, wynosił od 79,6% do 98,5% w odniesieniu do 11 z 13 serotypów szczepionkowych.

To progowe stężenie przeciwciał osiągnięto u mniejszego odsetka niemowląt w przypadku serotypu 6B (od 27,9% do 57,3%) i 23F (od 55,8% do 68,1%) we wszystkich badaniach, w których zastosowano schemat szczepienia w 2. i 4. miesiącu życia w porównaniu do 58,4% dla serotypu 6B i 68,6% dla serotypu 23F w badaniu, w którym zastosowano schemat szczepienia w 3. i 5. miesiącu życia. Po podaniu dawki uzupełniającej, odpowiedź immunologiczna świadcząca o pobudzeniu układu immunologicznego po zakończeniu dwudawkowego cyklu szczepienia, wystąpiła dla wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, w tym 6B i 23F. W badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii odpowiedzi immunologiczne (OPA) były porównywalne dla wszystkich serotypów, w tym 6B i 23F, w ramionach z zastosowaniem szczepionki Prevenar i Prevenar 13, po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia w drugim i czwartym miesiącu życia, i podaniu dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia. W przypadku szczepionki Prevenar 13 odsetek zaszczepionych, u których uzyskano miano przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ wynosił co najmniej 87% po podaniu 2. dawki i co najmniej 93% po

podaniu dawki uzupełniającej. Średnie geometryczne mian przeciwciał w teście OPA dla serotypów 1, 3 i 5 były niższe niż w przypadku pozostałych dodatkowych serotypów; znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej, po dwudawkowym i trójdawkowym podstawowym schemacie szczepienia u niemowląt

Po podaniu dawki uzupełniającej stężenie przeciwciał wzrosło w stosunku do poziomu przed podaniem dawki uzupełniającej w odniesieniu do wszystkich 13 serotypów. Stężenia przeciwciał po podaniu dawki uzupełniającej były wyższe dla 12 serotypów w porównaniu do tych, które osiągnęto po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia. Świadczy to o indukowaniu pamięci immunologicznej. Po podaniu dawki uzupełniającej nie zaobserwowano wzrostu odpowiedzi immunologicznej wobec serotypu 3 ponad poziom obserwowany po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do indukowania pamięci immunologicznej wobec serotypu 3 jest nieznane.

Odpowiedź anamnestyczna po podaniu dawki uzupełniającej po dwudawkowym i trójdawkowym schemacie szczepienia była porównywalna dla wszystkich 13 serotypów.

U dzieci w wieku od 7. miesiąca życia do 5 lat, zastosowanie odpowiedniego do wieku schematu szczepienia (jak podano w punkcie 4.2) powoduje wytworzenie odpowiedzi anamnestycznej wobec każdego z 13 serotypów na poziomie co najmniej porównywalnym z tym uzyskiwanym po zakończeniu trójdawkowego cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt.

Utrzymywanie się przeciwciał i pamięć immunologiczną oceniano w badaniu z udziałem zdrowych dzieci, którym podano jedną dawkę szczepionki Prevenar 13 po upływie co najmniej 2 lat od poprzedniego uodpornienia w postaci 4 dawek produktu Prevenar, trójdawkowego cyklu szczepienia niemowląt szczepionką Prevenar, po którym podano produkt Prevenar 13 w wieku 12 miesięcy, albo 4 dawek szczepionki Prevenar 13.

Jedna dawka produktu Prevenar 13 u dzieci w wieku około 3,4 lat - niezależnie od tego, czy byli poprzednio szczepione szczepionką Prevenar czy Prevenar 13 - wywołała silną odpowiedź przeciwciał zarówno w odniesieniu do 7 wspólnych serotypów, jak i 6 dodatkowych serotypów w szczepionce Prevenar 13.

Od momentu wprowadzenia 7-walentnej szczepionki Prevenar w roku 2000 nie pojawiły się dane z zakresu nadzoru epidemiologicznego chorób pneumokokowych, które wskazywałyby na zanikanie w miarę upływu czasu odporności wywołanej szczepionką Prevenar w okresie niemowlęcym.

Wcześnieiki

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność produktu Prevenar 13 podanego w 2., 3., 4. i 12. miesiącu życia oceniono w grupie około 100 przedwcześnie urodzonych niemowląt (średni szacunkowy wiek ciążowy - 31 tygodni; zakres od 26 do 36 tygodni) i porównano z wynikami uzyskanymi w grupie około 100 niemowląt urodzonych w terminie (średni szacunkowy wiek ciążowy - 39 tygodni; zakres od 37 do 42 tygodni).

Odpowiedzi immunologiczne w grupie wcześniaków oraz niemowląt urodzonych w terminie porównano, wykorzystując odsetek pacjentów osiągających stężenie przeciwciał IgG wiążących polisacharydy pneumokokowe wynoszące $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po miesiącu od zakończenia pierwotnego cyklu szczepienia niemowląt. Jest to oparta na wytycznych WHO metoda porównań immunogenności szczepionki Prevenar 13 i Prevenar.

W grupie wcześniaków u ponad 85% uzyskano stężenie przeciwciał IgG wiążących polisacharydy pneumokokowe wynoszące $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po miesiącu od zakończenia pierwotnego cyklu szczepienia niemowląt, z wyjątkiem serotypów 5 (71,7%), 6A (82,7%) i 6B (72,7%). W przypadku tych 3 serotypów odsetek odpowiedzi wśród wcześniaków był istotnie niższy niż w grupie niemowląt

urodzonych w terminie. Około miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, odsetek pacjentów w każdej grupie osiągających te same progowe wartości stężenia przeciwciał wynosił >97%, z wyjątkiem serotypu 3 (71% w grupie wcześniaków i 79% w grupie niemowląt urodzonych w terminie). Nie wiadomo czy u wcześniaków pamięć immunologiczna jest indukowana dla wszystkich serotypów. Ogólnie średnie geometryczne wartości stężeń (GMCs) przeciwciał IgG swoistych dla serotypu były niższe u wcześniaków niż u niemowląt urodzonych w terminie.

Po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia wartości OPA GMTs były podobne u wcześniaków w porównaniu do niemowląt urodzonych w terminie z wyjątkiem serotypu 5, który był niższy u wcześniaków. Po podaniu dawki uzupełniającej odpowiadającej dawce po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia, wartości OPA GMTs były podobne lub niższe dla 4 serotypów (4, 14, 18C i 19F) i istotnie statystycznie wyższe dla 6 z 13 serotypów (1, 3, 5, 7F, 9V i 19A) u wcześniaków w porównaniu do 10 z 13 serotypów (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A i 23F) u niemowląt urodzonych w terminie.

Dzieci (12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną)

Po podaniu jednej dawki produktu Prevenar 13 dzieciom (12-59 miesięcy), które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną) (2- lub 3-dawkowe szczepienie podstawowe plus dawka uzupełniająca), odsetek dzieci osiągających stężenie IgG w surowicy krwi $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ i miana przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ wynosił co najmniej 90%. Jednakże, 3 spośród 6 dodatkowych serotypów (serotypy 1, 5 i 6A) wykazywały niższe IgG GMC i GMT OPA w porównaniu z dziećmi, które otrzymały poprzednio co najmniej jedno szczepienie produktem Prevenar 13. Nie jest obecnie znane kliniczne znaczenie niższych wartości GMCs i GMTs.

Dzieci nieszczepione (12-23 miesiące)

Badania z udziałem dzieci (12 -23 miesiące) nieszczepionych produktem Prevenar (7-walentnym) wykazały, że konieczne były 2 dawki, aby osiągnąć stężenia IgG w surowicy dla serotypów 6B i 23F zbliżone do wartości osiągniętych w schemacie trójdawkowym u niemowląt.

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat

W otwartym badaniu z udziałem 592 zdrowych dzieci i młodzieży, obejmującym dzieci chore na astmę (17,4%), które mogą być predysponowane do zakażenia pneumokokami, szczepionka Prevenar 13 indukowała odpowiedź immunologiczną przeciw wszystkim 13 serotypom. Pojedynczą dawkę szczepionki Prevenar 13 zastosowano u dzieci w wieku od 5 do 10 lat, które uprzednio były szczepione co najmniej jedną dawką szczepionki Prevenar oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, które nigdy nie były szczepione przeciw pneumokokom.

W obu grupach, u dzieci od 5 do 10 lat oraz u dzieci i młodzieży od 10 do 17 lat, odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do szczepionki Prevenar 13 nie była niższa niż w przypadku szczepionki Prevenar dla 7 wspólnych serotypów oraz w stosunku do szczepionki Prevenar 13 dla 6 dodatkowych serotypów w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej uzyskanej po 4. dawce u niemowląt szczepionych w wieku 2, 4, 6 oraz 12-15 miesięcy zgodnie z wynikami stężenia przeciwciał IgG w surowicy.

U dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat wartości OPA GMTs 1 miesiąc po szczepieniu nie były niższe w odniesieniu do wartości OPA GMTs w grupie od 5 do 10 lat dla 12 z 13 serotypów (z wyjątkiem serotypu 3).

Odpowiedź immunologiczna po podaniu podskórnym

Podanie podskórne szczepionki Prevenar 13 zostało ocenione w badaniu nie-porównawczym w Japonii. W badaniu wzięło udział 185 zdrowych niemowląt i dzieci, które otrzymały 4 dawki w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. Badanie wykazało, że bezpieczeństwo oraz immunogenność były zasadniczo porównywalne do obserwacji z badań, w których Prevenar 13 był podawany domięśniowo.

Skuteczność szczepionki Prevenar 13

Inwazyjna choroba pneumokokowa

Dane opublikowane przez Public Health England pokazują, że cztery lata po wprowadzeniu szczepionki Prevenar podawanej w dwudawkowym, podstawowym cyklu szczepień niemowląt z dawką przypominającą w drugim roku życia w Anglii i Walii odnotowano zmniejszenie o 98% (95% CI 95; 99) liczby przypadków choroby spowodowanej przez 7 serotypów obecnych w szczepionce, przy czym odsetek zaszczepionych wynosił 94%. Następnie cztery lata po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 stwierdzono dodatkowe zmniejszenie zapadalności na IChP spowodowaną 7 serotypami występującymi w szczepionce Prevenar, która wynosiła od 76% w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat do 91% u dzieci w wieku 5–14 lat. Redukcja swoista dla każdego z 5 dodatkowych serotypów w szczepionce Prevenar 13 (nie zaobserwowano przypadków IChP spowodowanej serotypem 5) w poszczególnych grupach wiekowych została przedstawiona w Tabeli 2. Wynosiła ona od 68% (serotyp 3) do 100% (serotyp 6A) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Istotne zmniejszenie zapadalności stwierdzono także w starszych grupach wiekowych, które nie zostały zaszczepione szczepionką Prevenar 13 (efekt pośredni).

Tabela 2: Swoista dla serotypu liczba przypadków IChP i zmniejszenie zapadalności na tę chorobę w Anglii i Walii w latach 2013/14 w porównaniu z okresem 2008/09–2009/10 (2008/10) w zależności od wieku									
	<5 lat			5 do 64 lat			≥65 lat		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Zmniejszenie zapadalności, % (95% CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Zmniejszenie zapadalności, % (95% CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Zmniejszenie zapadalności, % (95% CI*)
Dodatkowe serotypy w szczepionce Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
[§] Skorygowane względem odsetka próbek poddanych serotypowaniu, brakujących danych dotyczących wieku, denominatora w porównaniu z okresem 2009/10 i trendu całkowitej liczby przypadków inwazyjnej									

choroby pneumokokowej do okresu 2009/10 (w późniejszym czasie nie stosowano korekcji względem trendu).

* 95% CI powiększony w stosunku do rozkładu Poissona z uwagi na nadmierny rozrzut wynoszący 2,1 w modelowaniu danych dotyczących IChP z okresu 2000-06 przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar.

** Przyjęto $p < 0,005$ w celu uwzględnienia serotypu 6A, w przypadku którego $p = 0,002$.

Zapalenie ucha środkowego (ZUS)

W badaniu opublikowanym i przeprowadzonym w Izraelu udokumentowano wpływ szczepionki Prevenar 13 podawanej w 2-dawkowym, podstawowym cyklu szczepień z dawką przypominającą w drugim roku życia, na zapadalność na ZUS. Dokonano tego na podstawie danych dotyczących posiewów płynu pobranego z ucha środkowego w trakcie tympanocentezy u dzieci z ZUS w wieku poniżej 2 lat, zgromadzonych w ramach izraelskiego populacyjnego systemu nadzoru epidemiologicznego czynnego.

Po wprowadzeniu szczepionki Prevenar, a następnie Prevenar 13, nastąpiło zmniejszenie zapadalności na ZUS z 2,1 do 0,1 przypadków na 1000 dzieci (96%) w przypadku serotypów szczepionki Prevenar i serotypu 6A, oraz z 0,9 do 0,1 przypadków na 1000 dzieci (89%) w przypadku pozostałych serotypów 1, 3, 5, 7F i 19A obecnych w szczepionce Prevenar 13. Roczna całkowita zapadalność na ZUS wywołane przez pneumokoki zmniejszyła się z 9,6 do 2,1 przypadków na 1000 dzieci (78%) pomiędzy lipcem 2004 (przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar), a czerwcem 2013 (po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13).

Zapalenie płuc

W wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym prowadzonym we Francji, porównującym okresy przed i po zastąpieniu szczepionki Prevenar szczepionką Prevenar 13, stwierdzono zmniejszenie o 16% (z 2060 do 1725 przypadków) liczby wszystkich przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) rozpoznanych na oddziałach ratunkowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 15 lat. Liczba przypadków PZP z wysiękiem opłucnowym zmniejszyła się o 53% (z 167 do 79 przypadków) ($p < 0,001$), a liczba potwierdzonych mikrobiologicznie przypadków pneumokokowego PZP o 63% (z 64 do 24 przypadków) ($p < 0,001$). W drugim roku po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 całkowita liczba przypadków PZP spowodowanych przez 6 dodatkowych serotypów obecnych w tej szczepionce zmniejszyła się z 27 do 7 izolatów (74%).

Zmniejszenie ilości przypadków zapalenia płuc było najbardziej widoczne w młodszych wiekowo grupach, odpowiednio 31,8% (z 757 do 516 przypadków) oraz 16,6% (z 833 do 695 przypadków) w grupach wiekowych < 2 lat oraz od 2 do 5 lat. Zapadalność u starszych dzieci, w większości nieszczepionych (> 5 lat) nie uległa zmianie w trakcie trwania badania.

Na podstawie danych gromadzonych obecnie w ramach systemu nadzoru epidemiologicznego (lata 2004 do 2013) w celu udokumentowania wpływu szczepionki Prevenar, a w późniejszym okresie szczepionki Prevenar 13, podawanych w dwudawkowym cyklu podstawowym z dawką przypominającą w drugim roku życia, na występowanie PZP u dzieci w wieku poniżej 5 lat w południowym Izraelu stwierdzono, że po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 nastąpiło zmniejszenie o 68% (95% CI 73; 61) liczby wizyt ambulatoryjnych i o 32% (95% CI 39; 22) liczby hospitalizacji z powodu pęcherzykowego PZP w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar.

Wpływ na nosicielstwo nosogardłowe

W badaniu porejestacyjnym prowadzonym we Francji z udziałem dzieci cierpiących na ostre zapalenie ucha środkowego oceniano zmiany w nosicielstwie nosogardłowym serotypów pneumokoków po wprowadzeniu szczepionki Prevenar (7-walentnej), a następnie Prevenar 13. W porównaniu z Prevenarem, Prevenar 13 znacząco zredukował nosicielstwo nosogardłowe wobec 6 dodatkowych serotypów (oraz serotypu 6C) łącznie oraz pojedynczych serotypów 6C, 7F, 19A. Redukcję nosicielstwa obserwowano również wobec serotypu 3 (2,5% w porównaniu do 1,1%; $p = 0,1$). Nie zaobserwowano nosicielstwa serotypów 1 i 5.

Wpływ skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom na nosicielstwo nosogardłowe analizowano w randomizowanym badaniu prowadzonym w Izraelu metodą podwójnie ślepej próby, w którym niemowlętom w wieku 2, 4, 6 i 12 miesięcy podawano Prevenar 13 bądź Prevenar (7-walentny). W porównaniu z Prevenarem, Prevenar 13 znacząco redukował nowo diagnozowane zarażenia nosogardłowe 6 serotypami dodatkowymi (oraz serotypem 6C) łącznie oraz pojedynczymi serotypami 1, 6A, 6C, 7F, 19A. Nie obserwowano redukcji wobec serotypu 3, a w przypadku serotypu 5 nie można było ocenić wpływu ze względu na zbyt rzadkie występowanie kolonizacji. Dla 6 spośród 7 pozostałych wspólnych serotypów obserwowano podobny odsetek zakażeń w obu grupach szczepionych, natomiast wobec serotypu 19F odnotowano znaczącą redukcję.

W tym badaniu udokumentowano redukcję serotypów *S.pneumoniae* 19A, 19F i 6A niewrażliwych na wiele antybiotyków. Redukcje te wahały się między 34% a 62% w zależności od serotypu i antybiotyku.

Skuteczność ochronna szczepionki Prevenar (7-walentnej) u niemowląt i dzieci

Skuteczność 7-walentnej szczepionki Prevenar była oceniana w dwóch dużych badaniach – Northern California Kaiser Permanente (NCKP) i w badaniu Finnish Otitis Media (FinOM). Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, z aktywną kontrolą, w których niemowlęta zostały zrandomizowane w taki sposób, że otrzymywały szczepionkę Prevenar lub szczepionkę kontrolną (NCKP, szczepionka przeciw meningokokom grupy C skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ [MnCC], FinOM, szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. Wyniki skuteczności (w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc, ostremu zapaleniu ucha środkowego) zostały przedstawione poniżej (Tabela 3).

Tabela 3: Podsumowanie skuteczności szczepionki Prevenar (7-walentnej)¹			
Test	N	VE²	95% CI
NCKP: IChP wywołana serotypami obecnymi w szczepionce ³	30258	97%	85, 100
NCKP: zapalenia płuc ze zmienionym chorobowo obrazem klatki piersiowej w badaniu RTG	23746	35%	4, 56
NCKP: Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) ⁴	23746		
Całkowita liczba przypadków		7%	4, 10
Nawracające OZUŚ (3 przypadki w ciągu 6 miesięcy lub 4 przypadki w ciągu roku)		9%	3, 15
Nawracające OZUŚ (5 przypadków w ciągu 6 miesięcy lub 6 przypadków w ciągu roku)		23%	7, 36
Zakładanie drenażu ucha środkowego		20%	2, 35
FinOM: Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)	1662		
Całkowita liczba przypadków		6%	-4, 16
Wszystkie przypadki OZUŚ wywołane przez pneumokoki		34%	21, 45
Przypadki OZUŚ wywołane przez serotypy obecne w szczepionce		57%	44, 67
¹ Analiza per protocol			
² Skuteczność szczepionki			
³ październik 1995 do 20 kwietnia 1999			
⁴ październik 1995 do 30 kwietnia 1998			

Skuteczność szczepionki Prevenar (7-walentnej)

Skuteczność 7-walentnej szczepionki Prevenar (zarówno bezpośrednia jak i pośrednia) przeciw chorobie pneumokokowej była oceniana zarówno w odniesieniu do trójdawkowego, jak i dwudawkowego podstawowego schematu szczepienia niemowląt, z podaniem dawki uzupełniającej (Tabela 4). W związku z powszechnym stosowaniem szczepionki Prevenar częstość występowania IChP uległa ciągłemu i znaczącemu zmniejszeniu.

Za pomocą metody przesiewowej ustalono, że szacunkowa ocena skuteczności swoistej dla serotypów szczepionkowych w przypadku 2 dawek podanych w 1. roku życia wynosiła w Wielkiej Brytanii odpowiednio 66% (-29, 91%) i 100% (25, 100%) dla serotypów 6B i 23F.

Tabela 4: Podsumowanie skuteczności szczepionki Prevenar (7-walentnej) w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej			
Kraj (rok wprowadzenia do obrotu)	Zalecany schemat dawkowania	Zmniejszenie częstości zachorowań, %	95% CI
Wielka Brytania (Anglia i Walia) ¹ (2006)	2., 4., + 13. miesiąc życia	<u>Serotypy szczepionkowe:</u> Dwie dawki podane w 1. roku życia: 85%	49, 95%
Stany Zjednoczone Ameryki (USA) (2000)	2., 4., 6., + 12.-15. miesiąc życia		
		Serotypy szczepionkowe: 98% Wszystkie serotypy: 77%	97, 99% 73, 79%
		Serotypy szczepionkowe: 76% Wszystkie serotypy: 38%	Nie dotyczy Nie dotyczy
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2., 4., + 12. miesiąc życia	<u>Serotypy szczepionkowe:</u> 2-dawkowy cykl szczepienia: 99% Pełny cykl: 100%	Nie dotyczy 92, 100% 82, 100%
¹ Dzieci < 2 lat. Szacowana skuteczność szczepionki obliczona w czerwcu 2008 (metoda Broome). ² Dane z roku 2005. ³ Dane z roku 2004. ⁴ Dzieci < 5 lat. Styczeń 2005-grudzień 2007. Dane dotyczące całkowitej skuteczności dla schematu 2+1 nie są jeszcze dostępne.			

Ostre zapalenie ucha środkowego

Po wprowadzeniu szczepionki Prevenar do powszechnego programu szczepień niemowląt obserwowano skuteczność stosowania schematu 3+1 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego i zapaleniu płuc. W retrospektywnej analizie danych pochodzących z bazy ubezpieczeniowej w USA, odnotowano zmniejszenie o 42,7% (95% CI, 42,4-43,1%) częstości wizyt lekarskich spowodowanych OZUŚ i zmniejszenie ilości recept przepisywanych w związku z leczeniem OZUŚ o 41,9% u dzieci poniżej 2. roku życia, w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki (2004 wobec 1997-1999). W podobnej analizie odnotowano zmniejszenie częstości hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych związanych z zapaleniem płuc o różnej etiologii odpowiednio o 52,4% i 41,1%. Dla przypadków, które zdiagnozowano jako zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki, zaobserwowano zmniejszenie częstości hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych u dzieci poniżej 2. roku życia wynosiło odpowiednio 57,6% i 46,9%, w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki (2004 wobec 1997-1999). Chociaż nie można udowodnić bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego na podstawie tego rodzaju obserwacji, dane te wskazują, że szczepionka Prevenar odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu skali zachorowań na choroby śluzówkowe (OZUŚ, zapalenie płuc) w populacji docelowej.

Badanie skuteczności u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych

Skuteczność przeciwko PZP i IChP spowodowanym przez pneumokoki typu szczepionkowego (TS) oceniano w prowadzonym w Holandii dużym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ang. Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPItA). 84496 osób w wieku 65 lat i starszych otrzymało jedną dawkę szczepionki Prevenar 13 lub placebo przy randomizacji w stosunku 1:1.

Do badania CAPItA włączono ochotników w wieku ≥ 65 lat, których charakterystyka demograficzna i zdrowotna może różnić się od osób pragnących zaszczepić się.

Pierwszy przypadek zapalenia płuc (potwierdzony w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej) wymagający hospitalizacji, stwierdzono u około 2% tej populacji (n=1814 pacjentów), z czego 329 przypadków stanowiły potwierdzone pneumokokowe PZP, a 182 przypadki pneumokokowe TS PZP w analizie per protocol i zmodyfikowanej analizie zgodnej z zamiarem leczenia (mITT).

Skuteczność wykazano w odniesieniu do pierwszorzędnego i drugorzędowych punktów końcowych w populacji zgodnej z protokołem (tabela 5).

Tabela 5: Skuteczność szczepionki (VE, ang. <i>vaccine efficacy</i>) w odniesieniu do pierwszorzędnego i drugorzędowych punktów końcowych badania CAPiTA (populacja zgodna z protokołem)					
Punkt końcowy oceny skuteczności	Przypadki			Skuteczność szczepionki (%) (95,2% CI)	Wartość p
	Łącznie	Grupa otrzymująca Prevenar 13	Grupa otrzymująca placebo		
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Pierwszy epizod potwierdzonego PZP wywołanego przez pneumokoki TS	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
Drugorzędowe punkty końcowe					
Pierwszy epizod potwierdzonego PZP BB/NI ¹ wywołanego przez pneumokoki TS	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Pierwszy epizod TS-ICHp ²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ BB/NI – [dotyczy pozaszpitalnego zapalenia płuc] przebiegające bez bakteriemii / nieinwazyjne					
² TS-ICHp – inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez pneumokoki typu szczepionkowego					

Działanie ochronne w odniesieniu do pierwszego epizodu PZP wywołanego przez pneumokoki TS, PZP BB/NI wywołanego przez pneumokoki TS i TS-ICH utrzymywało się w trakcie całego 4-letniego badania.

Badanie to nie zostało zaprojektowane w celu wykazania skuteczności w podgrupach, a liczba uczestników w wieku ≥ 85 lat nie była wystarczająca do wykazania skuteczności w tej grupie wiekowej.

Przeprowadzono analizę *post hoc* w celu oszacowania następujących istotnych dla zdrowia publicznych punktów końcowych odnoszących się do klinicznego PZP (które zgodnie z definicją zastosowaną w badaniu CAPiTA rozpoznawano na podstawie wywiadu i badania fizykalnego niezależnie od obecności zmian naciekowych w płucach stwierdzanych w badaniu radiologicznym czy wyników badań potwierdzających etiologię): skuteczności szczepionki (VE), zmniejszenia współczynnika zapadalności (IRR, ang. *incidence rate reduction*) oraz liczby osób wymagających szczepienia (NNV, ang. *numer needed to vaccinate*) (tabela 6).

Wskaźnik IRR, określany również jako zapadalność możliwa do zapobieżenia szczepieniami, to liczba przypadków choroby, którym można zapobiegać za pomocą szczepionki na 100 000 osobołat obserwacji.

W tabeli 6 wskaźnik NNV jest miarą określającą liczbę osób, które należy zaszczepić, aby zapobiec jednemu przypadkowi klinicznego PZP.

Tabela 6: Skuteczność szczepionki (VE) w odniesieniu do klinicznego PZP*							
	Liczba epizodów		Skuteczność szczepionki ¹ % (95% CI) (wartość p w teście jednostronnym)	Zapadalność na 100 000 osobołat obserwacji (PYO, ang. <i>person-years of observation</i>)		Zmniejszenie współczynnika zapadalności ² (95% CI)	Liczba osób wymagających szczepienia ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza wszystkich epizodów	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza pierwszego epizodu	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378
* Pacjenci, u których występują co najmniej 2 spośród następujących objawów: kaszel; plwocina ropna, temperatura ciała > 38°C lub < 36,1°C; zapalenie płuc (rozpoznane na podstawie zmian osłuchowych); leukocytoza; stężenie białka C-reaktywnego > 3-krotności górnej granicy normy; hipoksemia — ciśnienie parcjalne tlenu < 60 mm Hg podczas oddychania powietrzem atmosferycznym. ¹ Do obliczenia VE zastosowano model regresji Poissona z efektami losowymi. ² Na 100 000 osobołat obserwacji. IRR oblicza się jako częstość występowania w grupie otrzymującej placebo minus częstość występowania w grupie otrzymującej szczepionkę i jest ono matematycznie równoważne $VE \times$ częstość występowania w grupie otrzymującej placebo. ³ W oparciu o 5-letni okres ochrony. NNV nie jest wskaźnikiem, ale określa liczbę przypadków, którym można zapobiec dla danej liczby zaszczepionych osób. NNV uwzględnia również okres trwania badania klinicznego lub czas trwania ochrony i jest obliczany jako 1 podzielone przez iloczyn wartości zmniejszenia współczynnika zapadalności i czasu trwania ochrony (lub badania) $\{= 1 / (\text{wartość zmniejszenia współczynnika zapadalności} \times \text{czas trwania})\}$.							

Badania immunogenności u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku

U osób dorosłych nie określono wartości progowego stężenia swoistych dla serotypu przeciwciał IgG na szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, związanego z ochroną organizmu. Do oceny potencjalnej skuteczności działania przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej i zapaleniu płuc, we wszystkich kluczowych badaniach klinicznych zastosowano zastępczo swoisty dla serotypu test opsonofagocytozy (OPA). Obliczono średnie geometryczne miana (GMTs) przeciwciał mierzonych w teście OPA, po upływie 1 miesiąca od każdego szczepienia. Miana przeciwciał w teście OPA są wyrażone jako odwrotność najwyższego rozcieńczenia serum, które zmniejsza przeżywalność pneumokoków o co najmniej 50%.

Kluczowe badania produktu Prevenar 13 miały na celu wykazanie, że funkcjonalne odpowiedzi przeciwciał mierzonych w teście OPA w odniesieniu do 13 serotypów nie są gorsze, a dla niektórych serotypów są nawet lepsze, w porównaniu z 12 wspólnymi serotypami licencjonowanej 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], po upływie jednego miesiąca od podania szczepionki. Odpowiedź na serotyp 6A, który jest unikalny dla produktu Prevenar 13, oceniono poprzez wykazanie 4-krotnego wzrostu swoistego miana przeciwciał w teście OPA powyżej poziomu sprzed szczepienia.

W Europie i USA przeprowadzono pięć badań klinicznych oceniających immunogenność szczepionki Prevenar 13 w różnych grupach wiekowych od 18 do 95 lat. Badania kliniczne produktu Prevenar 13 dostarczają obecnie danych dotyczących immunogenności u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, w tym również osób w wieku 65 lat i starszych, którym 5 lat przed włączeniem do badania podano jedną lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Każde badanie obejmowało zdrowe i immunokompetentne osoby dorosłe ze stabilnymi współistniejącymi chorobami predysponującymi do zakażeń pneumokokowych (tj. przewlekła choroba układu krążenia, przewlekła choroba płuc włączając astmę, zaburzenia czynności nerek

i cukrzyca, przewlekła choroba wątroby, w tym alkoholowa marskość wątroby) oraz osoby dorosłe z czynnikami ryzyka tj. palenie i nadużywanie alkoholu.

Immunogenność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Prevenar 13 wykazano w badaniach z udziałem dorosłych osób w wieku 18 lat i starszych, włącznie z osobami poprzednio szczepionymi polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Dorośli, którzy poprzednio nie byli szczepieni 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom

W bezpośrednim badaniu porównawczym prowadzonym z udziałem dorosłych w wieku 60-64 lata, podawano jednorazową dawkę szczepionki Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. W tym samym badaniu inna grupa dorosłych w wieku 50-59 lat i inna grupa dorosłych w wieku od 18 do 49 lat otrzymywały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13.

W Tabeli 7 porównano GMTs OPA po upływie 1 miesiąca od podania dawki, u osób w wieku 60-64 lata, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom, oraz osób w wieku 50-59 lat, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13.

Tabela 7: GMTs OPA u osób w wieku 60-64 lat, które otrzymały Prevenar 13 lub 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom (PPSV23) oraz osób w wieku 50-59 lat, które otrzymały Prevenar 13^{a,b,c}

	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 w stosunku	
	50-59 lat	60-64 lata	60-64 lata	50-59 lat w stosunku		do PPSV23,	
	N=350-384	N=359-404	N=367-402	do 60-64 lata		60-64 lata	
Serotyp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.

^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.

^c Dla serotypu 6A[†], który występuje tylko w Prevenar 13, odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 2.

U osób w wieku 60-64 lata wartości GMTs OPA dla produktu Prevenar 13 nie były gorsze niż GMTs OPA wywołane przez 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, w odniesieniu do 12 serotypów wspólnych dla obu szczepionek. W przypadku 9 serotypów wykazano, że miana przeciwciał w teście OPA były większe w sposób statystycznie znaczący u osób otrzymujących Prevenar 13.

U osób w wieku 50-59 lat wartości GMTs OPA dla wszystkich 13 serotypów w szczepionce Prevenar 13 nie były gorsze niż odpowiedzi u osób w wieku 60-64 lata. W przypadku 9 serotypów odpowiedzi immunologiczne były związane z wiekiem i były wyższe w sposób statystycznie znaczący w grupie osób 50-59-letnich niż wśród osób w wieku 60-64 lata.

U wszystkich osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13, miana przeciwciał w teście OPA na serotyp 6A były wyższe w sposób statystycznie znaczący niż u osób w wieku ≥ 60 lat, które otrzymały jednorazową dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom.

Po upływie jednego roku od zaszczepienia produktem Prevenar 13 miana przeciwciał w teście OPA zmniejszyły się w porównaniu do jednego miesiąca od zaszczepienia, mimo to miana przeciwciał w teście OPA dla wszystkich serotypów pozostały na poziomie wyższym niż w punkcie początkowym.

	Wartości początkowe OPA GMT	Wartości OPA GMT jeden rok po podaniu Prevenar 13
Dorośli w wieku 50-59 lat, którzy nie byli wcześniej zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	5 - 45	20 - 1234
Dorośli w wieku 60-64 lata, którzy nie byli wcześniej zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	5 - 37	19 - 733

W Tabeli 8 przedstawiono wartości GMTs OPA po 1 miesiącu od podania jednej dawki szczepionki Prevenar 13 u osób w wieku 18–49 lat i 60–64 lata.

Tabela 8: GMTs OPA u osób w wieku 18–49 lat i 60–64 lata, które otrzymały produkt Prevenar 13^{a,b}				
	18–49 lat N=836–866	60–64 lata N=359–404	18–49 lat w stosunku do 60–64 lata	
Serotyp	GMT^b	GMT^b	GMR	(95% CI^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.

^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.

^c Przedziały ufności (ang. confidence interval, CI) dla GMR uzyskuje się przez odwrotne przekształcenie przedziału ufności obliczonego na podstawie rozkładu t-Studenta dla średniej różnicy logarytmów mierzonych wartości.

U osób dorosłych w wieku 18–49 lat wartości GMTs OPA dla wszystkich 13 serotypów, które zawiera szczepionka Prevenar 13, spełniały kryterium non-inferiority w stosunku do odpowiedzi po podaniu szczepionki Prevenar 13 u osób w wieku 60–64 lat.

Po roku od podania szczepionki Prevenar 13 miana przeciwciał w teście OPA były niższe niż miesiąc po zaszczepieniu, jednak miana przeciwciał w teście OPA dla wszystkich serotypów utrzymywały się powyżej poziomu wyjściowego.

	Wyjściowe wartości OPA GMT	Wartości OPA GMT rok po podaniu szczepionki Prevenar 13
Osoby dorosłe w wieku 18–49 lat, którzy nie byli wcześniej szczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	od 5 do 186	od 23 do 2948

Osoby dorosłe, które poprzednio otrzymały 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom

Odpowiedzi immunologiczne na szczepionkę Prevenar 13 i 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom porównywano w bezpośrednim badaniu porównawczym u osób w wieku ≥ 70 lat, które przyjęły jednorazową dawkę szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed zaszczepieniem w ramach badania.

W Tabeli 9 porównano GMTs OPA po upływie 1 miesiąca od przyjęcia dawki, u osób dorosłych w wieku ≥ 70 lat poprzednio zaszczepionych polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom.

Tabela 9: GMTs OPA u osób w wieku ≥ 70 lat zaszczepionych pneumokokową szczepionką polisacharydową, które otrzymały Prevenar 13 lub 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT w stosunku do PPSV23	
Serotyp	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)
^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.				
^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.				
^c Dla serotypu 6A [†] , który występuje tylko w Prevenar 13, odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 2.				

U osób dorosłych, które otrzymały szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed udziałem w badaniu klinicznym, wartości GMTs OPA dla produktu Prevenar 13 nie były gorsze niż odpowiedzi na 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, w zakresie 12 wspólnych serotypów. W tym badaniu wykazano ponadto, że wartości GMTs OPA są wyższe w sposób statystycznie znaczący dla 10 spośród 12 wspólnych serotypów. Odpowiedzi immunologiczne na serotyp 6A były wyższe w sposób statystycznie znaczący po zaszczepieniu produktem Prevenar 13 niż 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom.

U osób dorosłych w wieku 70 lat i starszych, które przyjmowały 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed włączeniem do udziału w badaniu, miana przeciwciał w teście OPA po jednym roku od zaszczepienia w ramach badania zmniejszyły się w porównaniu z wartościami po jednym miesiącu od zaszczepienia, ale pozostały dla wszystkich serotypów wyższe od wartości w punkcie początkowym.

	Wartości początkowe OPA GMT	Wartości OPA GMT jeden rok po podaniu Prevenar 13
Dorośli w wieku ≥ 70 lat zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed badaniem	9 - 122	18 - 381

Odpowiedź immunologiczna w szczególnych grupach pacjentów

U osób, u których występują opisane poniżej choroby, ryzyko choroby pneumokokowej jest zwiększone. Znaczenie kliniczne stężeń przeciwciał wywołanych podaniem produktu Prevenar 13 w tych szczególnych grupach pacjentów jest nieznane.

Niedokrwistość sierpowata

W jednoramiennym badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby we Francji, Włoszech, Wielkiej Brytanii, Libanie, Egipcie i Arabii Saudyjskiej podano 2 dawki produktu Prevenar 13 w odstępie 6 miesięcy w 158-osobowej grupie dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatą w wieku od ≥ 6 lat do < 18 lat, którym podano wcześniej jedną lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Po pierwszym szczepieniu stężenie przeciwciał wywołane podaniem produktu leczniczego Prevenar 13, mierzone za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs, było statystycznie istotnie wyższe niż przed szczepieniem. Odpowiedź immunologiczna po drugiej dawce była porównywalna z odpowiedzią uzyskaną po pierwszej dawce. Rok po podaniu drugiej dawki stężenia przeciwciał mierzone zarówno za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs były wyższe niż przed podaniem pierwszej dawki produktu Prevenar 13, poza wartościami IgG GMCs dla serotypów 3 i 5, które były ilościowo porównywalne.

Dodatkowe dane dotyczące immunogenności szczepionki Prevenar (7-walentnej): dzieci z niedokrwistością sierpowatą

Immunogenność szczepionki Prevenar oceniono w wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby, w którym uczestniczyło 49 dzieci z niedokrwistością sierpowatą. Dzieci zostały zaszczepione szczepionką Prevenar (3 dawki w odstępie miesiąca, począwszy od 2. miesiąca życia); 46 dzieci z tej grupy otrzymało również 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom w wieku 15–18 miesięcy. Po podstawowej immunizacji u 95,6% pacjentów stężenie przeciwciał wynosiło co najmniej 0,35 $\mu\text{g/ml}$ w przypadku wszystkich siedmiu serotypów obecnych w produkcie Prevenar. Po podaniu szczepionki polisacharydowej zaobserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko siedmiu serotypom, co sugeruje, że pamięć immunologiczna była dobrze zachowana.

Zakażenie wirusem HIV

Dzieci i dorośli nieszczepieni wcześniej szczepionką przeciw pneumokokom

Dzieci i dorośli zakażeni wirusem HIV z $\text{CD4} \geq 200$ komórek/ μl (średnio 717,0 komórek/ μl), wiramią $< 50\,000$ kopii/ml (średnio 2090,0 kopii/ml) i brakiem aktywnej choroby związanej z AIDS, którzy nie byli wcześniej szczepieni szczepionką przeciw pneumokokom, otrzymali 3 dawki produktu Prevenar 13. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami następnie podano jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Szczepionki były podawane w odstępach 1 miesiąca. Odpowiedzi immunologiczne oceniano u 259–270 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu od podania każdej dawki szczepionki. Po pierwszej dawce produktu Prevenar 13, stężenia przeciwciał mierzone zarówno za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs były statystycznie istotnie wyższe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedź immunologiczna była porównywalna z odpowiedzią po pierwszej dawce lub od niej wyższa.

Dorośli szczepieni wcześniej 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom

Dorośli zakażeni wirusem HIV w wieku ≥ 18 lat z $\text{CD4} \geq 200$ komórek/ μl (średnio 609,1 komórek/ μl), wiramią $< 50\,000$ kopii/ml (średnio 330,6 kopii/ml) i brakiem aktywnej choroby związanej z AIDS, którzy byli wcześniej szczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową

przeciwko pneumokokom podaną co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, otrzymali 3 dawki produktu Prevenar 13 — w momencie włączenia do badania, a następnie po 6 i 12 miesiącach od podania pierwszej dawki produktu Prevenar 13. Odpowiedzi immunologiczne oceniano u 231–255 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu od podania każdej dawki szczepionki Prevenar 13. Po pierwszej dawce produktu Prevenar 13, stężenia przeciwciał mierzone za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs, były statystycznie istotnie wyższe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedź immunologiczna była porównywalna z odpowiedzią po pierwszej dawce lub od niej wyższa. W badaniu 162 pacjentów otrzymało wcześniej jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom, 143 pacjentów otrzymało wcześniej 2 dwie dawki i 26 pacjentów otrzymało wcześniej więcej niż 2 dawki 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom. U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom stwierdzono podobną odpowiedź immunologiczną, jak u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną dawkę.

Przeszczep komórek hematopoetycznych szpiku

Dzieci i dorośli po allogenicznym przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku w wieku ≥ 2 lat z całkowitą remisją hematologiczną podstawowej choroby lub bardzo dobrą częściową remisją w przypadku chłoniaka i szpiczaka otrzymali trzy dawki produktu Prevenar 13 z odstępem przynajmniej 1 miesiąca między dawkami. Pierwszą dawkę podano od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku. Czwartą dawkę (uzupełniającą) produktu Prevenar 13 podano 6 miesięcy po trzeciej dawce. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami 1 miesiąc po czwartej dawce produktu Prevenar 13 podano jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Odpowiedzi immunologiczne mierzone za pomocą wartości IgG GMCs oceniano u 168–211 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu po szczepieniu. Po każdej dawce produktu Prevenar 13 uzyskiwano podwyższone stężenia przeciwciał. Po czwartej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były istotnie podwyższone dla wszystkich serotypów w porównaniu ze stężeniami po trzeciej dawce. W tym badaniu nie mierzono mian aktywnych biologicznie przeciwciał (mian przeciwciał w teście OPA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, tolerancji miejscowej oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas bursztynowy
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

Adiuwant, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu I) z korkiem z szarej bezlateksowej gumy chlorobutyłowej zabezpieczonej aluminiowym kapslem typu „flip-off” z polipropylenowym wieczkiem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania 1, 5, 10, 25 i 50.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przechowywania może powstać biały osad oraz przezroczysty supernatant. Nie oznacza to pogorszenia jakości produktu.

Przed podaniem szczepionki należy dobrze wstrząsnąć szczepionką w celu uzyskania jednorodnej, białej zawiesiny i należy ocenić wzrokowo, czy w fiolce nie znajdują się ciała obce i (lub) nie wystąpiły zmiany właściwości fizycznych. W przypadku stwierdzenia takich zmian, szczepionki nie należy stosować.

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/590/007
EU/1/09/590/008
EU/1/09/590/009
EU/1/09/590/010
EU/1/09/590/011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 grudnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku
szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ¹	4,4 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ¹	2,2 µg
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ¹	2,2 µg

¹ skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, adsorbowany na fosforanie glinu

1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM₁₉₇ i 0,125 mg glinu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Niniejszy produkt leczniczy występuje w postaci wielodawkowej. Liczba dawek na pojemnik, patrz punkt 6.5.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku (4 dawki).
Szczepionka jest jednorodną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia.

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.

Informacje dotyczące ochrony przeciw określonym serotypom pneumokokowym, patrz punkty 4.4 i 5.1.

Stosowanie szczepionki Prevenar 13 powinno być ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej i zapalenia płuc w różnych grupach

wiekowych, chorób współistniejących, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schematy szczepienia szczepionką Prevenar 13 powinny być oparte na oficjalnych zaleceniach.

Dawkowanie

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar 13 dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar 13.

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy

Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia

Zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia obejmuje trzy dawki, pierwsza dawka zwykle podawana w drugim miesiącu życia, a dawki następne przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.

Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia

Alternatywnie, jeżeli Prevenar 13 jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia, w którym podaje się dawki po 0,5 ml szczepionki. Pierwsza dawka może być podana od 2. miesiąca życia, druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki trzeciej (przypominającej) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkt 5.1).

Wcześnieiki (< 37 tygodnia ciąży)

U wcześniaków zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia niemowląt obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się w 2. miesiącu życia, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy

Niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy

Dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Dzieci w wieku 12-23 miesięcy

Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat

Jedna dawka 0,5 ml.

Schemat szczepienia produktem Prevenar 13 u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar (7-walentnym) (*Streptococcus pneumoniae* serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Prevenar 13 zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar, przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM₁₉₇.

U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, można zmienić szczepionkę na Prevenar 13 na każdym etapie schematu szczepienia.

Młodsze dzieci (w wieku 12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną)
Młodsze dzieci, które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną), powinny otrzymać jedną dawkę 0,5 ml szczepionki Prevenar 13 w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej na 6 dodatkowych serotypów. Dawkę tę należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej) (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat

Dzieci w wieku od 5 do 17 lat mogą otrzymać jedną dawkę szczepionki Prevenar 13, jeżeli uprzednio były szczepione jedną dawką lub kilkoma dawkami szczepionki Prevenar. Tę dawkę szczepionki Prevenar 13 należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej) (patrz punkt 5.1).

Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Jedna dawka.

Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13.

Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13 jako pierwszy (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak niedokrwistość sierpowata lub zakażenie wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar 13 (patrz punkt 5.1).

W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar 13, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na toksoid błonicy.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Prevenar 13 należy odłożyć na późniejszy termin u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Niewielka infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna jednak być powodem odroczenia szczepienia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Prevenar 13 nie wolno podawać donaczyniowo.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek parenteralnych, należy zabezpieczyć odpowiednie leki i nadzór medyczny na wypadek ewentualnego wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Szczepionki nie należy podawać domięśniowo pacjentom z trombocytopenią lub z innym zaburzeniem krzepnięcia, które może stanowić przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego, ale można podać podskórnie, jeśli potencjalne korzyści ze szczepienia znacznie przeważają ryzyko (patrz punkt 5.1).

Prevenar 13 zapewnia ochronę tylko przed serotypami *Streptococcus pneumoniae*, które są zawarte w szczepionce, a nie chroni przed innymi mikroorganizmami powodującymi chorobę inwazyjną, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego. Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13 może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym osobom ochrony przed chorobą pneumokokową. Należy zwrócić się do właściwej organizacji krajowej, aby uzyskać aktualne dane epidemiologiczne dla danego kraju.

U osób z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną występującą z powodu leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub innych przyczyn, może nastąpić zmniejszenie produkcji przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie.

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności obejmujące ograniczoną liczbę osób cierpiących na niedokrwistość sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku (patrz punkt 5.1). Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności produktu Prevenar 13 u osób w innych określonych grupach o obniżonej odporności (np. pacjenci z chorobą nowotworową lub zespołem nerczycowym); decyzję o szczepieniu należy podejmować indywidualnie.

Niniejszy produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę tj. zasadniczo nie zawiera sodu.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

W badaniach klinicznych Prevenar 13 indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich trzynastu serotypów zawartych w szczepionce. Odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypu 3 po podaniu dawki uzupełniającej nie wzrosła ponad poziom obserwowany po cyklu szczepień u niemowląt; znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do indukcji pamięci immunologicznej wobec serotypu 3 nie jest znane (patrz punkt 5.1).

Odsetek dzieci, u których uzyskano indukcję aktywnych biologicznie przeciwciał (miano OPA $\geq 1:8$) wobec serotypów 1, 3 i 5 był wysoki. Jednakże średnie geometryczne miano w teście OPA (GMTs) były niższe niż te przeciw pozostałym dodatkowym serotypom obecnym w szczepionce; znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do zapewnienia skuteczności jest nieznane (patrz punkt 5.1).

Na podstawie ograniczonych danych wykazano, że produkt Prevenar 7-walentny (podstawowy cykl szczepienia obejmujący 3 dawki) powoduje powstanie odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej u niemowląt z niedokrwistością sierpowatą, przy profilu bezpieczeństwa podobnym do obserwowanego w grupie o niskim ryzyku (patrz punkt 5.1).

Dzieci poniżej 2. roku życia powinny otrzymać odpowiednią dla wieku liczbę dawek szczepionki Prevenar 13 (patrz punkt 4.2). Zastosowanie tej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej nie zastępuje podawania 23-walentnych szczepionek pneumokokowych dzieciom ≥ 2 . roku życia z chorobami (takimi jak: niedokrwistość sierpowata, brak śledziony, zakażenie HIV, choroba przewlekła lub niedobór odporności) klasyfikującymi je w grupie podwyższonego ryzyka choroby inwazyjnej spowodowanej przez *Streptococcus pneumoniae*. Jeżeli jest to zalecane, dzieci w wieku ≥ 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka, wcześniej szczepione produktem Prevenar 13, powinny otrzymać 23-walentną szczepionkę pneumokokową. Odstęp pomiędzy podaniem 13-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Prevenar 13) i 23-walentnej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak jest danych stwierdzających czy zastosowanie 23-walentnej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej u dzieci dotychczas nieszczepionych lub szczepionych produktem Prevenar 13 może powodować

zmniejszoną odpowiedź immunologiczną na kolejne dawki produktu Prevenar 13.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek podstawowego cyklu szczepienia bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodniu ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Ze względu na serotypy szczepionki można się spodziewać, iż ochrona przed zapaleniem ucha środkowego będzie mniejsza niż ochrona przed chorobą inwazyjną. Ze względu na to, że zapalenie ucha środkowego wywoływane jest przez liczne drobnoustroje, inne niż serotypy pneumokokowe występujące w szczepionce, należy wziąć pod uwagę, iż ochrona przed zapaleniem ucha środkowego może być mniejsza (patrz punkt 5.1).

Podczas jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13 z Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), częstość występowania gorączki była podobna do tej, obserwowanej po jednoczesnym podaniu szczepionki Prevenar (7-walentnej) ze szczepionką Infanrix hexa (patrz punkt 4.8). W przypadku jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13 i szczepionki Infanrix hexa obserwowano zwiększoną częstość zgłaszania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwgorączkowe należy rozpocząć zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi w przypadku dzieci z chorobami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie, i u wszystkich dzieci otrzymujących Prevenar 13 jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Prevenar 13 można podawać jednocześnie z następującymi szczepionkami, zarówno monowalentnymi jak i skojarzonymi: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi - acelularną lub pełnokomórkową, szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b, inaktywowaną szczepionką przeciw polio, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wskazówki dotyczące szczepionki Infanrix hexa, patrz punkt 4.4), szczepionką przeciw meningokokom typu C, szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i szczepionką przeciw rotawirusom.

Prevenar 13 można również podawać jednocześnie z polisacharydową szczepionką przeciwko meningokokom grup serologicznych A, C, W i Y skoniugowaną z toksoidem tężcowym dzieciom w wieku od 12 do 23 miesięcy, które były wcześniej odpowiednio zaszczepione szczepionką Prevenar 13 (zgodnie z lokalnymi zaleceniami).

Dane z badań klinicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, oceniające wpływ profilaktycznego zastosowania leków przeciwgorączkowych (ibuprofenu i paracetamolu) na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Prevenar 13, sugerują, że podanie paracetamolu jednocześnie lub w dniu szczepienia, może osłabić odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Prevenar 13 po zastosowaniu podstawowego cyklu szczepienia. Odpowiedź na dawkę uzupełniającą podaną w wieku 12 miesięcy pozostaje bez zmian. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

Obecnie brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku od 18 do 49 lat

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku 50 lat i starsi

Prevenar 13 można podawać równocześnie z sezonową trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV).

W dwóch badaniach przeprowadzonych u osób dorosłych w wieku 50-59 lat oraz 65 lat i starszych wykazano, że Prevenar 13 może być podawany jednocześnie z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV). Odpowiedź na wszystkie trzy antygeny TIV była porównywalna w przypadku kiedy szczepionka TIV była podana osobno, jak i równocześnie ze szczepionką Prevenar 13.

W przypadku jednoczesnego podania szczepionki Prevenar 13 ze szczepionką TIV, odpowiedź immunologiczna na Prevenar 13 była mniejsza w porównaniu do podania szczepionki Prevenar 13 osobno, jednakże nie zaobserwowano długoterminowego wpływu na stężenia krążących przeciwciał.

W trzecim badaniu u osób dorosłych w wieku 50–93 lat wykazano, że szczepionka Prevenar 13 może być podawana jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie sezonowej (QIV). Odpowiedź immunologiczna na wszystkie cztery szczepy QIV nie była niższa, gdy szczepionka Prevenar 13 była podawana jednocześnie ze szczepionką QIV w porównaniu do podawania samej szczepionki QIV.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Prevenar 13 nie była niższa, gdy szczepionka Prevenar 13 była podawana jednocześnie ze szczepionką QIV w porównaniu do podawania samej szczepionki Prevenar 13. Podobnie jak w przypadku jednoczesnego podawania ze szczepionkami trójwalentnymi, odpowiedź immunologiczna na niektóre serotypy pneumokoków była niższa, gdy obie szczepionki były podawane jednocześnie.

Jednoczesne podawanie z innymi szczepionkami nie zostało zbadane.

Różne szczepionki parenteralne należy zawsze podawać w różne miejsca szczepienia.

Równoczesne podanie szczepionki Prevenar 13 z 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom nie zostało zbadane. W badaniach klinicznych, w których Prevenar 13 został podany 1 rok po podaniu 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom, odpowiedź immunologiczna na wszystkie serotypy była mniejsza, w porównaniu do sytuacji, w której Prevenar 13 był podany osobom wcześniej niezaszczepionym 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki przeciw pneumokokom 13-walentnej skoniugowanej u kobiet w okresie ciąży. Z tego powodu zaleca się unikanie stosowania produktu Prevenar 13 w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka przeciw pneumokokom 13-walentna skoniugowana przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prevenar 13 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Analiza częstości zgłoszonych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazuje na zwiększone ryzyko występowania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych w przypadku grup zgłaszających stosowanie szczepionki Prevenar 13 wraz ze szczepionką Infanrix hexa w porównaniu z grupami zgłaszającymi stosowanie samej szczepionki Prevenar 13.

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu we wszystkich grupach wiekowych zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, ze zmniejszającą się częstością i nasileniem. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 14267 dawek szczepionki 4429 zdrowym niemowlętom; pierwszą dawkę w wieku od 6 tygodni i dawkę uzupełniającą w wieku 11-16 miesięcy. We wszystkich badaniach z udziałem niemowląt Prevenar 13 podawano równocześnie ze szczepionkami zalecanymi w okresie dziecięcym (patrz punkt 4.5).

Oceniano także bezpieczeństwo u 354 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 5 lat), które nie były wcześniej szczepione.

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat były reakcje w miejscu szczepienia, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i (lub) bezsenność.

W badaniu klinicznym u niemowląt zaszczepionych w 2., 3. i 4. miesiącu życia, gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ zgłaszano częściej wśród niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar (7-walentną) jednocześnie z Infanrix hexa (28,3% do 42,3%), niż u niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa (15,6% do 23,1%). Po szczepieniu przypominającym w 12.-15. miesiącu, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ występowała u 50,0% niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar (7-walentną) oraz Infanrix hexa w tym samym czasie, w porównaniu do 33,6% niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa. Reakcje te miały w większości umiarkowane nasilenie (gorączka $\leq 39^{\circ}\text{C}$) oraz były przemijające.

U dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy obserwowano większą częstość reakcji w miejscu szczepienia, niż u niemowląt po podstawowym cyklu szczepień produktem Prevenar 13.

Działania niepożądane z badań klinicznych

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa produktu Prevenar 13 był podobny do produktu Prevenar. Obserwowane w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 działania niepożądane zostały podzielone z uwzględnieniem częstości występowania:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: drgawki (w tym drgawki gorączkowe)

Rzadko: epizody hipotoniczno-hiporeaktywne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka

Niezbyt często: pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka; drażliwość; rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat])

Często: gorączka > 39°C; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu); rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt)

Niezbyt często: rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm; płacz

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup wiekowych:

Bezdech u niemowląt przedwcześnie urodzonych (≤ 28 . tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

Bezpieczeństwo stosowania zostało ocenione u 592 dzieci (294 dzieci w wieku od 5 do 10 lat, które uprzednio były szczepione co najmniej jedną dawką szczepionki Prevenar oraz u 298 dzieci w wieku od 10 do 17 lat, które nie otrzymały szczepionki przeciw pneumokokom).

Najczęściej występujące działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat to:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: drażliwość; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; tkliwość w miejscu szczepienia (w tym upośledzająca ruch)

Często: gorączka

Inne działania niepożądane wcześniej obserwowane u niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat mogą również dotyczyć tej grupy wiekowej, choć nie zostały zaobserwowane w tym badaniu, ze względu na małą liczbę uczestników.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

U dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem bólu głowy, wymiotów, biegunki, gorączki, zmęczenia oraz bólu stawów i mięśni, które występowały bardzo często.

Dorośli w wieku > 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniono w 7 badaniach klinicznych obejmujących 91593 osób dorosłych w wieku od 18 do 101 lat. Prevenar 13 podano 48806 osobom dorosłym; 2616 (5,4%) w wieku od 50 do 64 lat oraz 45291 (92,8%) w wieku 65 lat i starszym. Jedno z 7 badań obejmowało grupę dorosłych (n = 899) w wieku od 18 do 49 lat, którzy otrzymali szczepionkę Prevenar 13 oraz nie byli wcześniej szczepieni 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Spośród osób, które otrzymały Prevenar 13, 1916 osób dorosłych było wcześniej zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, co najmniej 3 lata przed badaniem, a 46890 nie było zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Tendencja w kierunku występowania mniejszej częstości działań niepożądanych była związana ze starszym wiekiem; osoby powyżej 65 lat (niezależnie od tego, czy były wcześniej szczepione) zgłaszały mniej działań niepożądanych niż młodsze osoby dorosłe. Reakcje niepożądane występowały najczęściej u najmłodszych dorosłych, czyli u osób w wieku od 18 do 29 lat.

Ogólnie, kategorie częstości działań niepożądanych były podobne we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem częstości występowania wymiotów, które u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat występowały bardzo często ($\geq 1/10$), a w innych grupach wiekowych często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) oraz gorączki, która występowała bardzo często u osób dorosłych wieku od 18 do 29 lat, a w pozostałych grupach wiekowych występowała często. Silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia i znaczne upośledzenie ruchu ręką występowały bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat oraz często w pozostałych grupach wiekowych.

Działania niepożądane z badań klinicznych

W 6 badaniach klinicznych spodziewano się wystąpienia reakcji miejscowych i zdarzeń układowych codziennie po każdym szczepieniu przez 14 dni, a przez 7 dni w pozostałym badaniu. Podane poniżej częstości występowania są oparte na działaniach niepożądanych, które oceniano w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 osób dorosłych:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: biegunka; wymioty (u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat)

Często: wymioty (u osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych)

Niezbyt często: nudności

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: dreszcze; zmęczenie; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk w miejscu szczepienia; ból/tkliwość w miejscu szczepienia (silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia występowały bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 39 lat); upośledzony ruch ręką (znaczne upośledzenie ruchu ręką występowało bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat)

Często: gorączka (bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 29 lat)

Niezbyt często: powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: ból stawów; ból mięśni

Ogólnie, nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania działań niepożądanych podczas podawania produktu Prevenar 13 osobom dorosłym szczepionym wcześniej polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

U dorosłych zakażonych wirusem HIV częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często, i nudności, które występowały często.

U dorosłych po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych spodziewanych reakcji układowych podczas jednoczesnego podawania produktu Prevenar 13 z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki TIV podawanej osobno (ból głowy, dreszcze, wysypka, zmniejszony apetyt, ból stawów i ból mięśni) lub do produktu Prevenar 13 podawanego osobno (ból głowy, zmęczenie, dreszcze, zmniejszony apetyt i ból stawów).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu

Podane poniżej działania niepożądane uznaje się za działania niepożądane produktu Prevenar 13; ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych, ich częstość występowania nie może być określona i dlatego uznawana jest jako częstość nieznana.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

powiększenie węzłów chłonnych (w okolicy miejsca szczepienia)

Zaburzenia układu immunologicznego:

reakcje anafilaktyczne / rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

pokrzywka w miejscu szczepienia; zapalenie skóry w miejscu szczepienia; świąd w miejscu szczepienia; zaczerwienienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Stwierdzono przypadki przedawkowania produktu Prevenar 13 u niemowląt i dzieci, polegające na podaniu kolejnej dawki w krótszym niż zalecany okres w stosunku do poprzedniej dawki. Zazwyczaj, działania niepożądane występujące w przypadku przedawkowania produktu Prevenar 13 były takie same, jak działania niepożądane obserwowane po zalecanych schematach szczepienia produktem Prevenar 13 u niemowląt i dzieci.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki pneumokokowe, kod ATC: J07AL02.

Prevenar 13 zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇.

Obciążenie chorobą

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

W oparciu o obserwacje rozkładu serotypów występujących w Europie, przeprowadzone przed wprowadzeniem produktu Prevenar do leczenia, szacuje się, że Prevenar 13 pokrywa około 73%-100% (w zależności od kraju) serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową (ICH_P) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A odpowiadają za 15,6% do 59,7% przypadków choroby inwazyjnej, w zależności od kraju, czasu badania i zastosowania produktu Prevenar.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) to częsta choroba wieku dziecięcego o różnej etiologii. Bakterie mogą być przyczyną 60-70% epizodów klinicznych OZUŚ. *S. pneumoniae* jest najczęstszą przyczyną wszystkich bakteryjnych przypadków OZUŚ na całym świecie.

Szacuje się, że Prevenar 13 pokrywa ponad 90% opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe serotypów odpowiedzialnych za ICH_P.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, częstość występowania choroby pneumokokowej jest mała, natomiast występuje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności u tych pacjentów, u których występują współistniejące choroby.

Osoby dorosłe w wieku ≥ 18 lat i starsze

Najczęstszą postacią kliniczną choroby pneumokokowej u osób dorosłych jest zapalenie płuc.

Zgłaszana zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) i ICH_P w Europie różni się w poszczególnych krajach, zwiększa się wraz z wiekiem po 50. roku życia i jest największa u osób w wieku ≥ 65 lat. Najczęstszą przyczyną PZP jest *S. pneumoniae*, odpowiadając szacunkowo za około 30% wszystkich przypadków PZP wymagających hospitalizacji u osób dorosłych w krajach rozwiniętych.

Najczęściej występującymi postaciami ICH_P u osób dorosłych są zapalenie płuc przebiegające z bakteriami (około 80% przypadków ICH_P u osób dorosłych), bakteriami o nieustalonym pochodzeniu i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W oparciu o dane dotyczące choroby pneumokokowej, uzyskane po wprowadzeniu produktu Prevenar, ale przed wprowadzeniem produktu Prevenar 13 do programów szczepień dzieci, serotypy pneumokokowe występujące w produkcie Prevenar 13 mogą odpowiadać za co najmniej od 50% do 76% (w zależności od kraju) przypadków wystąpienia ICH_P u osób dorosłych.

Ryzyko występowania PZP i ICH_P u osób dorosłych zwiększa się także w przypadku występowania przewlekłych chorób podstawowych, takich jak anatomiczny lub czynnościowy brak śledziony, cukrzyca, astma oskrzelowa, przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego, płuc, nerek lub wątroby i jest największe u osób z obniżoną odpornością, na przykład w przypadku chorób nowotworowych układu krwiotwórczego lub zakażenia wirusem HIV.

Immunogenność produktu Prevenar 13 w badaniach klinicznych u niemowląt, dzieci i młodzieży

Skuteczność szczepionki Prevenar 13 w zapobieganiu IChP nie była badana. Zgodnie z zaleceniami WHO ocena potencjalnej skuteczności w zapobieganiu IChP u niemowląt i młodszych dzieci oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Prevenar 13, jak i w szczepionce Prevenar, której skuteczność ochronną udowodniono wcześniej (skuteczność szczepionki Prevenar (7-walentnej) u niemowląt i dzieci, patrz poniżej). Badano również odpowiedź immunologiczną na dodatkowych 6 serotypów.

Badanie kliniczne z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13 zawierającej substancję konserwującą 2-fenoksyetanol (2-PE)

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki Prevenar 13 zawierającej substancję konserwującą 2-PE (występującej w wielodawkowym pojemniku) podawanej zdrowym niemowlętom w 8., 12. i 16. tygodniu życia porównywano z bezpieczeństwem i immunogennością szczepionki Prevenar 13 niezawierającej substancji konserwującej (250 niemowląt w grupie).

Odpowiedzi immunologiczne po podaniu szczepionek przeciw pneumokokom zostały porównane z zastosowaniem kryteriów typu „co najmniej równoważność” (ang. *non-inferiority*), uwzględniając odsetek zaszczepionych niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG w surowicy przeciw wszystkim serotypom szczepionkowym wynosiło $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ oraz porównanie średnich geometrycznych stężeń (GMC) przeciwciał IgG po jednym miesiącu od zakończenia cyklu szczepień niemowląt. Ponadto, porównano średnie geometryczne miana przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA) u niemowląt otrzymujących szczepionkę Prevenar 13 niezależnie od tego, czy zawierała ona substancję konserwującą 2-PE, czy też nie.

Co najmniej równoważność (ang. *non-inferiority*) dla odsetka niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG wynosiło $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, wykazano dla wszystkich 13 serotypów (dolna granica 97,5% CI dla różnicy odsetka odpowiedzi na poziomie 0,35 $\mu\text{g/ml}$ między grupami wyniosła $> -10\%$). Ponadto, wszystkie 13 serotypów spełniało wcześniej zdefiniowane kryterium dla średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (dolna granica 97,5% CI stosunku GMC [GMR] była większa niż 0,5).

Odpowiednio, średnie geometryczne mian mierzone w teście OPA były podobne w obu grupach, z wyłączeniem serotypu 3, w przypadku którego średnia była niższa oraz serotypu 18C, w przypadku którego średnia ta była wyższa w grupie, która otrzymywała szczepionkę Prevenar 13 z substancją konserwującą 2-PE.

Badania z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13 niezawierającej substancji konserwującej 2-PE

Odpowiedź immunologiczna po podaniu trójdawkowego podstawowego cyklu szczepienia

Badania kliniczne z zastosowaniem różnych schematów szczepień zostały przeprowadzone w wielu krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych, i obejmowały dwa randomizowane badania typu non-inferiority (Niemcy – podstawowy cykl szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia [006] i Stany Zjednoczone – podstawowy cykl szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia [004]). W tych dwóch badaniach porównywano odpowiedź immunologiczną przy użyciu kryteriów, takich jak odsetek zaszczepionych, u których stężenie swoistych serotypowo przeciwciał IgG przeciw polisacharydom w surowicy wynosiło $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po upływie miesiąca od zakończenia szczepienia pierwotnego i porównanie średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs, ELISA); dodatkowo porównano miano przeciwciał w teście OPA u pacjentów otrzymujących produkt Prevenar 13 i Prevenar. W przypadku dodatkowych sześciu serotypów wartości te zostały porównane z najsłabszą odpowiedzią wśród siedmiu wspólnych serotypów u zaszczepionych szczepionką Prevenar.

Porównanie odpowiedzi immunologicznej (w oparciu o kryterium non-inferiority) w badaniu 006, podane na podstawie odsetka niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG w surowicy przeciw

wszystkim serotypom szczepionkowym wynosiło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, zostało przedstawione w Tabeli 1. W badaniu 004 uzyskano podobne wyniki. Wykazano co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu szczepionki Prevenar 13 (dolna granica 95% CI dla różnicy odsetka odpowiedzi na poziomie $0,35 \mu\text{g/ml}$ między grupami wyniosła $>-10\%$) w odniesieniu do wszystkich wspólnych 7 serotypów, z wyjątkiem serotypu 6B w badaniu 006 i serotypów 6B i 9V w badaniu 004, przy czym różnica była niewielka. Dla wszystkich siedmiu wspólnych serotypów wykazano spełnienie kryteriów non-inferiority w odniesieniu do wyników średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs) mierzonych testem ELISA. Prevenar 13 indukuje wytworzenie porównywalnych, chociaż nieco niższych niż Prevenar, stężeń przeciwciał dla 7 wspólnych serotypów. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych różnic.

Kryterium non-inferiority zostało spełnione w odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów w oparciu o odsetek zaszczepionych niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG wyniosło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ oraz w oparciu o porównanie wyników średnich geometrycznych stężeń przeciwciał IgG (GMCs, ELISA) w badaniu 006. Kryterium powyższe zostało również spełnione w odniesieniu do 5 z 6 dodatkowych serotypów, z wyjątkiem serotypu 3, w badaniu 004. Odsetek pacjentów, otrzymujących szczepionkę Prevenar 13, u których stężenie przeciwciał IgG w surowicy wyniosło $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ dla serotypu 3 wyniósł 98,2% (badanie 006) i 63,5% (badanie 004).

Tabela 1: Porównanie odsetka pacjentów, którzy po 3. dawce szczepionki uzyskali stężenie przeciwciał IgG przeciw polisacharydom pneumokokowym wynoszące $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – badanie 006			
Serotypy	Prevenar 13 % (N=282-285)	Prevenar (7-walentny) % (N=277-279)	Różnica (95% CI)
Serotypy – Prevenar (7-walentny)			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Dodatkowe serotypy w Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)
* Serotyp w szczepionce Prevenar, dla którego odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi to serotyp 6B w badaniu 006 (87,1%).			

Prevenar 13 indukował wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciw wszystkim 13 serotypom w badaniach 004 i 006. W odniesieniu do 7 wspólnych serotypów nie było różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których miano przeciwciał wyniosło w teście OPA $\geq 1:8$. W odniesieniu do każdego z siedmiu wspólnych serotypów miano przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$, po miesiącu od podania podstawowego cyklu szczepienia, osiągnęło odpowiednio $>96\%$ i $>90\%$ pacjentów otrzymujących szczepionkę Prevenar 13 w badaniu 006 i 004.

W odniesieniu do każdego z dodatkowych 6 serotypów, produkt Prevenar 13 indukował wytworzenie miana przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ u 91,4% do 100% zaszczepionych po upływie miesiąca od zakończenia szczepienia podstawowego w badaniach 004/006. Średnie geometryczne miano aktywnych biologicznie przeciwciał (OPA) dla serotypów 1, 3 i 5 były niższe niż w przypadku pozostałych dodatkowych serotypów; znaczenie kliniczne tej obserwacji dla skuteczności ochrony nie jest znane.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu dwudawkowego podstawowego cyklu szczepienia u niemowląt

Immunogenność po podaniu dwóch dawek szczepionki niemowlętom została udokumentowana w czterech badaniach. Odsetek niemowląt, u których stężenie przeciwciał IgG przeciw pneumokokowym polisacharydom otoczkowym wynosiło $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po upływie miesiąca od podania drugiej dawki, wynosił od 79,6% do 98,5% w odniesieniu do 11 z 13 serotypów szczepionkowych.

To progowe stężenie przeciwciał osiągnięto u mniejszego odsetka niemowląt w przypadku serotypu 6B (od 27,9% do 57,3%) i 23F (od 55,8% do 68,1%) we wszystkich badaniach, w których zastosowano schemat szczepienia w 2. i 4. miesiącu życia w porównaniu do 58,4% dla serotypu 6B i 68,6% dla serotypu 23F w badaniu, w którym zastosowano schemat szczepienia w 3. i 5. miesiącu życia. Po podaniu dawki uzupełniającej, odpowiedź immunologiczna świadcząca o pobudzeniu układu immunologicznego po zakończeniu dwudawkowego cyklu szczepienia, wystąpiła dla wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, w tym 6B i 23F. W badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii odpowiedzi immunologiczne (OPA) były porównywalne dla wszystkich serotypów, w tym 6B i 23F, w ramionach z zastosowaniem szczepionki Prevenar i Prevenar 13, po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia w drugim i czwartym miesiącu życia, i podaniu dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia. W przypadku szczepionki Prevenar 13 odsetek zaszczepionych, u których uzyskano miano przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ wynosił co najmniej 87% po podaniu 2. dawki i co najmniej 93% po podaniu dawki uzupełniającej. Średnie geometryczne miano przeciwciał w teście OPA dla serotypów 1, 3 i 5 były niższe niż w przypadku pozostałych dodatkowych serotypów; znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej, po dwudawkowym i trójdawkowym podstawowym schemacie szczepienia u niemowląt

Po podaniu dawki uzupełniającej stężenie przeciwciał wzrosło w stosunku do poziomu przed podaniem dawki uzupełniającej w odniesieniu do wszystkich 13 serotypów. Stężenia przeciwciał po podaniu dawki uzupełniającej były wyższe dla 12 serotypów w porównaniu do tych, które osiągnęto po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia. Świadczy to o indukowaniu pamięci immunologicznej. Po podaniu dawki uzupełniającej nie zaobserwowano wzrostu odpowiedzi immunologicznej wobec serotypu 3 ponad poziom obserwowany po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do indukowania pamięci immunologicznej wobec serotypu 3 jest nieznane.

Odpowiedź anamnestyczna po podaniu dawki uzupełniającej po dwudawkowym i trójdawkowym schemacie szczepienia była porównywalna dla wszystkich 13 serotypów.

U dzieci w wieku od 7. miesiąca życia do 5 lat, zastosowanie odpowiedniego do wieku schematu szczepienia (jak podano w punkcie 4.2) powoduje wytworzenie odpowiedzi anamnestycznej wobec każdego z 13 serotypów na poziomie co najmniej porównywalnym z tym uzyskiwanym po zakończeniu trójdawkowego cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt.

Utrzymywanie się przeciwciał i pamięć immunologiczną oceniano w badaniu z udziałem zdrowych dzieci, którym podano jedną dawkę szczepionki Prevenar 13 po upływie co najmniej 2 lat od poprzedniego uodpornienia w postaci 4 dawek produktu Prevenar, trójdawkowego cyklu szczepienia niemowląt szczepionką Prevenar, po którym podano produkt Prevenar 13 w wieku 12 miesięcy, albo 4 dawek szczepionki Prevenar 13.

Jedna dawka produktu Prevenar 13 u dzieci w wieku około 3,4 lat - niezależnie od tego, czy byli poprzednio szczepieni szczepionką Prevenar czy Prevenar 13 - wywołała silną odpowiedź przeciwciał zarówno w odniesieniu do 7 wspólnych serotypów, jak i 6 dodatkowych serotypów w szczepionce Prevenar 13.

Od momentu wprowadzenia 7-walentnej szczepionki Prevenar w roku 2000 nie pojawiły się dane z zakresu nadzoru epidemiologicznego chorób pneumokokowych, które wskazywałyby na zanikanie w miarę upływu czasu odporności wywołanej szczepionką Prevenar w okresie niemowlęcym.

Wcześnieśniaki

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność produktu Prevenar 13 podanego w 2., 3., 4. i 12. miesiącu życia oceniono w grupie około 100 przedwcześnie urodzonych niemowląt (średni szacunkowy wiek ciążowy - 31 tygodni; zakres od 26 do 36 tygodni) i porównano z wynikami uzyskanymi w grupie około 100 niemowląt urodzonych w terminie (średni szacunkowy wiek ciążowy - 39 tygodni; zakres od 37 do 42 tygodni).

Odpowiedzi immunologiczne w grupie wcześniaków oraz niemowląt urodzonych w terminie porównano, wykorzystując odsetek pacjentów osiągających stężenie przeciwciał IgG wiążących polisacharydy pneumokokowe wynoszące $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po miesiącu od zakończenia pierwotnego cyklu szczepienia niemowląt. Jest to oparta na wytycznych WHO metoda porównań immunogenności szczepionki Prevenar 13 i Prevenar.

W grupie wcześniaków u ponad 85% uzyskano stężenie przeciwciał IgG wiążących polisacharydy pneumokokowe wynoszące $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po miesiącu od zakończenia pierwotnego cyklu szczepienia niemowląt, z wyjątkiem serotypów 5 (71,7%), 6A (82,7%) i 6B (72,7%). W przypadku tych 3 serotypów odsetek odpowiedzi wśród wcześniaków był istotnie niższy niż w grupie niemowląt urodzonych w terminie. Około miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, odsetek pacjentów w każdej grupie osiągających te same progowe wartości stężenia przeciwciał wynosił $>97\%$, z wyjątkiem serotypu 3 (71% w grupie wcześniaków i 79% w grupie niemowląt urodzonych w terminie). Nie wiadomo czy u wcześniaków pamięć immunologiczna jest indukowana dla wszystkich serotypów. Ogólnie średnie geometryczne wartości stężeń (GMCs) przeciwciał IgG swoistych dla serotypu były niższe u wcześniaków niż u niemowląt urodzonych w terminie.

Po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia wartości OPA GMTs były podobne u wcześniaków w porównaniu do niemowląt urodzonych w terminie z wyjątkiem serotypu 5, który był niższy u wcześniaków. Po podaniu dawki uzupełniającej odpowiadającej dawce po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia, wartości OPA GMTs były podobne lub niższe dla 4 serotypów (4, 14, 18C i 19F) i istotnie statystycznie wyższe dla 6 z 13 serotypów (1, 3, 5, 7F, 9V i 19A) u wcześniaków w porównaniu do 10 z 13 serotypów (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A i 23F) u niemowląt urodzonych w terminie.

Dzieci (12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną)

Po podaniu jednej dawki produktu Prevenar 13 dzieciom (12-59 miesięcy), które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną) (2- lub 3-dawkowe szczepienie podstawowe plus dawka uzupełniająca), odsetek dzieci osiągających stężenie IgG w surowicy krwi $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ i miana przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ wynosił co najmniej 90%. Jednakże, 3 spośród 6 dodatkowych serotypów (serotypy 1, 5 i 6A) wykazywały niższe IgG GMC i GMT OPA w porównaniu z dziećmi, które otrzymały poprzednio co najmniej jedno szczepienie produktem Prevenar 13. Nie jest obecnie znane kliniczne znaczenie niższych wartości GMCs i GMTs.

Dzieci nieszczepione (12-23 miesiące)

Badania z udziałem dzieci (12 -23 miesiące) nieszczepionych produktem Prevenar (7-walentnym) wykazały, że konieczne były 2 dawki, aby osiągnąć stężenia IgG w surowicy dla serotypów 6B i 23F zbliżone do wartości osiąganych w schemacie trójdawkowym u niemowląt.

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat

W otwartym badaniu z udziałem 592 zdrowych dzieci i młodzieży, obejmującym dzieci chore na astmę (17,4%), które mogą być predysponowane do zakażenia pneumokokami, szczepionka

Prevenar 13 indukowała odpowiedź immunologiczną przeciw wszystkim 13 serotypom. Pojedynczą dawkę szczepionki Prevenar 13 zastosowano u dzieci w wieku od 5 do 10 lat, które uprzednio były szczepione co najmniej jedną dawką szczepionki Prevenar oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, które nigdy nie były szczepione przeciw pneumokokom.

W obu grupach, u dzieci od 5 do 10 lat oraz u dzieci i młodzieży od 10 do 17 lat, odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do szczepionki Prevenar 13 nie była niższa niż w przypadku szczepionki Prevenar dla 7 wspólnych serotypów oraz w stosunku do szczepionki Prevenar 13 dla 6 dodatkowych serotypów w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej uzyskanej po 4. dawce u niemowląt szczepionych w wieku 2, 4, 6 oraz 12-15 miesięcy zgodnie z wynikami stężenia przeciwciał IgG w surowicy.

U dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat wartości OPA GMTs 1 miesiąc po szczepieniu nie były niższe w odniesieniu do wartości OPA GMTs w grupie od 5 do 10 lat dla 12 z 13 serotypów (z wyjątkiem serotypu 3).

Odpowiedź immunologiczna po podaniu podskórnym

Podanie podskórne szczepionki Prevenar 13 zostało ocenione w badaniu nie-porównawczym w Japonii. W badaniu wzięło udział 185 zdrowych niemowląt i dzieci, które otrzymały 4 dawki w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. Badanie wykazało, że bezpieczeństwo oraz immunogenność były zasadniczo porównywalne do obserwacji z badań, w których Prevenar 13 był podawany domięśniowo.

Skuteczność szczepionki Prevenar 13

Inwazyjna choroba pneumokokowa

Dane opublikowane przez Public Health England pokazują, że cztery lata po wprowadzeniu szczepionki Prevenar podawanej w dwudawkowym, podstawowym cyklu szczepień niemowląt z dawką przypominającą w drugim roku życia w Anglii i Walii odnotowano zmniejszenie o 98% (95% CI 95; 99) liczby przypadków choroby spowodowanej przez 7 serotypów obecnych w szczepionce, przy czym odsetek zaszczepionych wynosił 94%. Następnie cztery lata po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 stwierdzono dodatkowe zmniejszenie zapadalności na IChP spowodowaną 7 serotypami występującymi w szczepionce Prevenar, która wynosiła od 76% w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat do 91% u dzieci w wieku 5–14 lat. Redukcja swoista dla każdego z 5 dodatkowych serotypów w szczepionce Prevenar 13 (nie zaobserwowano przypadków IChP spowodowanej serotypem 5) w poszczególnych grupach wiekowych została przedstawiona w Tabeli 2. Wynosiła ona od 68% (serotyp 3) do 100% (serotyp 6A) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Istotne zmniejszenie zapadalności stwierdzono także w starszych grupach wiekowych, które nie zostały zaszczepione szczepionką Prevenar 13 (efekt pośredni).

Tabela 2: Swoista dla serotypu liczba przypadków IChP i zmniejszenie zapadalności na tę chorobę w Anglii i Walii w latach 2013/14 w porównaniu z okresem 2008/09–2009/10 (2008/10) w zależności od wieku									
	<5 lat			5 do 64 lat			≥65 lat		
	2008 –10 [§]	2013/ 14 [§]	Zmniejszenie zapadalności,% (95% CI*)	2008 –10 [§]	2013/ 14 [§]	Zmniejszenie zapadalności, % (95% CI*)	2008 –10 [§]	2013/ 14 [§]	Zmniejszenie zapadalności, % (95% CI*)
Dodatkowe serotypy w szczepionce Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
[§] Skorygowane względem odsetka próbek poddanych serotypowaniu, brakujących danych dotyczących wieku, denominatora w porównaniu z okresem 2009/10 i trendu całkowitej liczby przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej do okresu 2009/10 (w późniejszym czasie nie stosowano korekcji względem trendu). * 95% CI powiększony w stosunku do rozkładu Poissona z uwagi na nadmierny rozrzut wynoszący 2,1 w modelowaniu danych dotyczących IChP z okresu 2000-06 przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar. ** Przyjęto p<0,005 w celu uwzględnienia serotypu 6A, w przypadku którego p=0,002.									

Zapalenie ucha środkowego (ZUŚ)

W badaniu opublikowanym i przeprowadzonym w Izraelu udokumentowano wpływ szczepionki Prevenar 13 podawanej w 2-dawkowym, podstawowym cyklu szczepień z dawką przypominającą w drugim roku życia, na zapadalność na ZUŚ. Dokonano tego na podstawie danych dotyczących posiewów płynu pobranego z ucha środkowego w trakcie tympanocentezy u dzieci z ZUŚ w wieku poniżej 2 lat, zgromadzonych w ramach izraelskiego populacyjnego systemu nadzoru epidemiologicznego czynnego.

Po wprowadzeniu szczepionki Prevenar, a następnie Prevenar 13, nastąpiło zmniejszenie zapadalności na ZUŚ z 2,1 do 0,1 przypadków na 1000 dzieci (96%) w przypadku serotypów szczepionki Prevenar i serotypu 6A, oraz z 0,9 do 0,1 przypadków na 1000 dzieci (89%) w przypadku pozostałych serotypów 1, 3, 5, 7F i 19A obecnych w szczepionce Prevenar 13. Roczna całkowita zapadalność na ZUŚ wywołane przez pneumokoki zmniejszyła się z 9,6 do 2,1 przypadków na 1000 dzieci (78%) pomiędzy lipcem 2004 (przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar), a czerwcem 2013 (po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13).

Zapalenie płuc

W wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym prowadzonym we Francji, porównującym okresy przed i po zastąpieniu szczepionki Prevenar szczepionką Prevenar 13, stwierdzono zmniejszenie o 16%

(z 2060 do 1725 przypadków) liczby wszystkich przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) rozpoznanych na oddziałach ratunkowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 15 lat. Liczba przypadków PZP z wysiękiem opłucnowym zmniejszyła się o 53% (z 167 do 79 przypadków) ($p<0,001$), a liczba potwierdzonych mikrobiologicznie przypadków pneumokokowego PZP o 63% (z 64 do 24 przypadków) ($p<0,001$). W drugim roku po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 całkowita liczba przypadków PZP spowodowanych przez 6 dodatkowych serotypów obecnych w tej szczepionce zmniejszyła się z 27 do 7 izolatów (74%).

Zmniejszenie ilości przypadków zapalenia płuc było najbardziej widoczne w młodszych wiekowych grupach, odpowiednio 31,8% (z 757 do 516 przypadków) oraz 16,6% (z 833 do 695 przypadków) w grupach wiekowych <2 lat oraz od 2 do 5 lat. Zapadalność u starszych dzieci, w większości nieszczepionych (>5 lat) nie uległa zmianie w trakcie trwania badania.

Na podstawie danych gromadzonych obecnie w ramach systemu nadzoru epidemiologicznego (lata 2004 do 2013) w celu udokumentowania wpływu szczepionki Prevenar, a w późniejszym okresie szczepionki Prevenar 13, podawanych w dwudawkowym cyklu podstawowym z dawką przypominającą w drugim roku życia, na występowanie PZP u dzieci w wieku poniżej 5 lat w południowym Izraelu stwierdzono, że po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 nastąpiło zmniejszenie o 68% (95% CI 73; 61) liczby wizyt ambulatoryjnych i o 32% (95% CI 39; 22) liczby hospitalizacji z powodu pęcherzykowego PZP w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar.

Wpływ na nosicielstwo nosogardłowe

W badaniu porejestracyjnym prowadzonym we Francji z udziałem dzieci cierpiących na ostre zapalenie ucha środkowego oceniano zmiany w nosicielstwie nosogardłowym serotypów pneumokoków po wprowadzeniu szczepionki Prevenar (7-walentnej), a następnie Prevenar 13. W porównaniu z Prevenarem, Prevenar 13 znacząco zredukował nosicielstwo nosogardłowe wobec 6 dodatkowych serotypów (oraz serotypu 6C) łącznie oraz pojedynczych serotypów 6C, 7F, 19A. Redukcję nosicielstwa obserwowano również wobec serotypu 3 (2,5% w porównaniu do 1,1%; $p=0,1$). Nie zaobserwowano nosicielstwa serotypów 1 i 5.

Wpływ skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom na nosicielstwo nosogardłowe analizowano w randomizowanym badaniu prowadzonym w Izraelu metodą podwójnie ślepej próby, w którym niemowlętom w wieku 2, 4, 6 i 12 miesięcy podawano Prevenar 13 bądź Prevenar (7-walentny). W porównaniu z Prevenarem, Prevenar 13 znacząco redukował nowo diagnozowane zarażenia nosogardłowe 6 serotypami dodatkowymi (oraz serotypem 6C) łącznie oraz pojedynczymi serotypami 1, 6A, 6C, 7F, 19A. Nie obserwowano redukcji wobec serotypu 3, a w przypadku serotypu 5 nie można było ocenić wpływu ze względu na zbyt rzadkie występowanie kolonizacji. Dla 6 spośród 7 pozostałych wspólnych serotypów obserwowano podobny odsetek zakażeń w obu grupach szczepionych, natomiast wobec serotypu 19F odnotowano znaczącą redukcję.

W tym badaniu udokumentowano redukcję serotypów *S.pneumoniae* 19A, 19F i 6A niewrażliwych na wiele antybiotyków. Redukcje te wahały się między 34% a 62% w zależności od serotypu i antybiotyku.

Skuteczność ochronna szczepionki Prevenar (7-walentnej) u niemowląt i dzieci

Skuteczność 7-walentnej szczepionki Prevenar była oceniana w dwóch dużych badaniach – Northern California Kaiser Permanente (NCKP) i w badaniu Finnish Otitis Media (FinOM). Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, z aktywną kontrolą, w których niemowlęta zostały zrandomizowane w taki sposób, że otrzymywały szczepionkę Prevenar lub szczepionkę kontrolną (NCKP, szczepionka przeciw meningokokom grupy C skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ [MnCC], FinOM, szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. Wyniki skuteczności (w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc, ostremu zapaleniu ucha środkowego) zostały przedstawione poniżej (Tabela 3).

Tabela 3: Podsumowanie skuteczności szczepionki Prevenar (7-walentnej)¹			
Test	N	VE²	95% CI
NCKP: IChP wywołana serotypami obecnymi w szczepionce ³	30258	97%	85, 100
NCKP: zapalenie płuc ze zmienionym chorobowo obrazem klatki piersiowej w badaniu RTG	23746	35%	4, 56
NCKP: Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUS) ⁴	23746		
Całkowita liczba przypadków		7%	4, 10
Nawracające OZUS (3 przypadki w ciągu 6 miesięcy lub 4 przypadki w ciągu roku)		9%	3, 15
Nawracające OZUS (5 przypadków w ciągu 6 miesięcy lub 6 przypadków w ciągu roku)		23%	7, 36
Zakładanie drenażu ucha środkowego		20%	2, 35
FinOM: Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUS)	1662		
Całkowita liczba przypadków		6%	-4, 16
Wszystkie przypadki OZUS wywołane przez pneumokoki		34%	21, 45
Przypadki OZUS wywołane przez serotypy obecne w szczepionce		57%	44, 67
¹ Analiza per protocol			
² Skuteczność szczepionki			
³ październik 1995 do 20 kwietnia 1999			
⁴ październik 1995 do 30 kwietnia 1998			

Skuteczność szczepionki Prevenar (7-walentnej)

Skuteczność 7-walentnej szczepionki Prevenar (zarówno bezpośrednia jak i pośrednia) przeciw chorobie pneumokokowej była oceniana zarówno w odniesieniu do trójdawkowego, jak i dwudawkowego podstawowego schematu szczepienia niemowląt, z podaniem dawki uzupełniającej (Tabela 4). W związku z powszechnym stosowaniem szczepionki Prevenar częstość występowania IChP uległa ciągłemu i znaczącemu zmniejszeniu.

Za pomocą metody przesiewowej ustalono, że szacunkowa ocena skuteczności swoistej dla serotypów szczepionkowych w przypadku 2 dawek podanych w 1. roku życia wynosiła w Wielkiej Brytanii odpowiednio 66% (-29, 91%) i 100% (25, 100%) dla serotypów 6B i 23F.

Tabela 4: Podsumowanie skuteczności szczepionki Prevenar (7-walentnej) w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej			
Kraj (rok wprowadzenia do obrotu)	Zalecany schemat dawkowania	Zmniejszenie częstości zachorowań, %	95% CI
Wielka Brytania (Anglia i Walia) ¹ (2006)	2., 4., + 13. miesiąc życia	<u>Serotypy szczepionkowe:</u> Dwie dawki podane w 1. roku życia: 85%	49, 95%
Stany Zjednoczone Ameryki (USA) (2000)	2., 4., 6., + 12.-15. miesiąc życia	Serotypy szczepionkowe: 98% Wszystkie serotypy: 77%	97, 99% 73, 79%
Dzieci < 5 ²		Serotypy szczepionkowe: 76% Wszystkie serotypy: 38%	Nie dotyczy Nie dotyczy
Dorośli ≥ 65 ³		Wszystkie serotypy: 73% <u>Serotypy szczepionkowe:</u> 2-dawkowy cykl szczepienia: 99% Pełny cykl: 100%	Nie dotyczy 92, 100% 82, 100%
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2., 4., + 12. miesiąc życia		

¹Dzieci < 2 lat. Szacowana skuteczność szczepionki obliczona w czerwcu 2008 (metoda Broome).

²Dane z roku 2005.

³Dane z roku 2004.

⁴Dzieci < 5 lat. Styczeń 2005-grudzień 2007. Dane dotyczące całkowitej skuteczności dla schematu 2+1 nie są jeszcze dostępne.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Po wprowadzeniu szczepionki Prevenar do powszechnego programu szczepień niemowląt obserwowano skuteczność stosowania schematu 3+1 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego i zapaleniu płuc. W retrospektywnej analizie danych pochodzących z bazy ubezpieczeniowej w USA, odnotowano zmniejszenie o 42,7% (95% CI, 42,4-43,1%) częstości wizyt lekarskich spowodowanych OZUŚ i zmniejszenie ilości recept przepisywanych w związku z leczeniem OZUŚ o 41,9% u dzieci poniżej 2. roku życia, w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki (2004 wobec 1997-1999). W podobnej analizie odnotowano zmniejszenie częstości hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych związanych z zapaleniem płuc o różnej etiologii odpowiednio o 52,4% i 41,1%. Dla przypadków, które zdiagnozowano jako zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki, zaobserwowane zmniejszenie częstości hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych u dzieci poniżej 2. roku życia wynosiło odpowiednio 57,6% i 46,9%, w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki (2004 wobec 1997-1999). Chociaż nie można udowodnić bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego na podstawie tego rodzaju obserwacji, dane te wskazują, że szczepionka Prevenar odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu skali zachorowań na choroby śluzówkowe (OZUŚ, zapalenie płuc) w populacji docelowej.

Badanie skuteczności u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych

Skuteczność przeciwko PZP i IChP spowodowanym przez pneumokoki typu szczepionkowego (TS) oceniano w prowadzonym w Holandii dużym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ang. Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA). 84496 osób w wieku 65 lat i starszych otrzymało jedną dawkę szczepionki Prevenar 13 lub placebo przy randomizacji w stosunku 1:1.

Do badania CAPiTA włączono ochotników w wieku ≥ 65 lat, których charakterystyka demograficzna i zdrowotna może różnić się od osób pragnących zaszczepić się.

Pierwszy przypadek zapalenia płuc (potwierdzony w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej) wymagający hospitalizacji, stwierdzono u około 2% tej populacji ($n=1814$ pacjentów), z czego 329 przypadków stanowiły potwierdzone pneumokokowe PZP, a 182 przypadki pneumokokowe TS PZP w analizie per protocol i zmodyfikowanej analizie zgodnej z zamiarem leczenia (mITT).

Skuteczność wykazano w odniesieniu do pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych w populacji zgodnej z protokołem (tabela 5).

Tabela 5: Skuteczność szczepionki (VE, ang. <i>vaccine efficacy</i>) w odniesieniu do pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych badania CAPiTA (populacja zgodna z protokołem)					
Punkt końcowy oceny skuteczności	Przypadki			Skuteczność szczepionki (%) (95,2% CI)	Wartość p
	Łącznie	Grupa otrzymująca Prevenar 13	Grupa otrzymująca placebo		
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Pierwszy epizod potwierdzonego PZP wywołanego przez pneumokoki TS	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
Drugorzędowe punkty końcowe					
Pierwszy epizod potwierdzonego PZP BB/NI ¹ wywołanego przez pneumokoki TS	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Pierwszy epizod TS-ICHp ²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ BB/NI – [dotyczy pozaszpitalnego zapalenia płuc] przebiegające bez bakteriemii / nieinwazyjne					
² TS-ICHp – inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez pneumokoki typu szczepionkowego					

Działanie ochronne w odniesieniu do pierwszego epizodu PZP wywołanego przez pneumokoki TS, PZP BB/NI wywołanego przez pneumokoki TS i TS-IChP utrzymywało się w trakcie całego 4-letniego badania.

Badanie to nie zostało zaprojektowane w celu wykazania skuteczności w podgrupach, a liczba uczestników w wieku ≥ 85 lat nie była wystarczająca do wykazania skuteczności w tej grupie wiekowej.

Przeprowadzono analizę *post hoc* w celu oszacowania następujących istotnych dla zdrowia publicznego punktów końcowych odnoszących się do klinicznego PZP (które zgodnie z definicją zastosowaną w badaniu CAPiTA rozpoznawano na podstawie wywiadu i badania fizykalnego niezależnie od obecności zmian naciekowych w płucach stwierdzanych w badaniu radiologicznym czy wyników badań potwierdzających etiologię): skuteczności szczepionki (VE), zmniejszenia współczynnika zapadalności (IRR, ang. *incidence rate reduction*) oraz liczby osób wymagających szczepienia (NNV, ang. *numer needed to vaccinate*) (tabela 6).

Wskaźnik IRR, określany również jako zapadalność możliwa do zapobieżenia szczepieniami, to liczba przypadków choroby, którym można zapobiegać za pomocą szczepionki na 100 000 osobołat obserwacji.

W tabeli 6 wskaźnik NNV jest miarą określającą liczbę osób, które należy zaszczepić, aby zapobiec jednemu przypadkowi klinicznego PZP.

Tabela 6: Skuteczność szczepionki (VE) w odniesieniu do klinicznego PZP*							
	Liczba epizodów		Skuteczność szczepionki¹ % (95% CI) (wartość p w teście jednostronnym)	Zapadalność na 100 000 osobołat obserwacji (PYO, ang. <i>person-years of observation</i>)		Zmniejszenie współczynnika zapadalności² (95% CI)	Liczba osób wymagających szczepienia³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza wszystkich epizodów	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza pierwszego epizodu	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Pacjenci, u których występują co najmniej 2 spośród następujących objawów: kaszel; plwocina ropna, temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36,1^{\circ}\text{C}$; zapalenie płuc (rozpoznane na podstawie zmian osłuchowych); leukocytoza; stężenie białka C-reaktywnego > 3 -krotności górnej granicy normy; hipoksemia — ciśnienie parcjalne tlenu < 60 mm Hg podczas oddychania powietrzem atmosferycznym.

¹ Do obliczenia VE zastosowano model regresji Poissona z efektami losowymi.

² Na 100 000 osobołat obserwacji. IRR oblicza się jako częstość występowania w grupie otrzymującej placebo minus częstość występowania w grupie otrzymującej szczepionkę i jest ono matematycznie równoważne $\text{VE} \times \text{częstość występowania w grupie otrzymującej placebo}$.

³ W oparciu o 5-letni okres ochrony. NNV nie jest wskaźnikiem, ale określa liczbę przypadków, którym można zapobiec dla danej liczby zaszczepionych osób. NNV uwzględnia również okres trwania badania klinicznego lub czas trwania ochrony i jest obliczany jako 1 podzielone przez iloczyn wartości zmniejszenia współczynnika zapadalności i czasu trwania ochrony (lub badania) $\{= 1 / (\text{wartość zmniejszenia współczynnika zapadalności} \times \text{czas trwania})\}$.

Badania immunogenności u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku

U osób dorosłych nie określono wartości progowego stężenia swoistych dla serotypu przeciwciał IgG na szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, związanego z ochroną organizmu. Do oceny potencjalnej skuteczności działania przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej i zapaleniu płuc, we wszystkich kluczowych badaniach klinicznych zastosowano zastępczo swoisty dla serotypu test

opsonofagocytozy (OPA). Obliczono średnie geometryczne miana (GMTs) przeciwciał mierzonych w teście OPA, po upływie 1 miesiąca od każdego szczepienia. Miana przeciwciał w teście OPA są wyrażone jako odwrotność najwyższego rozcieńczenia serum, które zmniejsza przeżywalność pneumokoków o co najmniej 50%.

Kluczowe badania produktu Prevenar 13 miały na celu wykazanie, że funkcjonalne odpowiedzi przeciwciał mierzonych w teście OPA w odniesieniu do 13 serotypów nie są gorsze, a dla niektórych serotypów są nawet lepsze, w porównaniu z 12 wspólnymi serotypami licencjonowanej 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], po upływie jednego miesiąca od podania szczepionki. Odpowiedź na serotyp 6A, który jest unikalny dla produktu Prevenar 13, oceniono poprzez wykazanie 4-krotnego wzrostu swoistego miana przeciwciał w teście OPA powyżej poziomu sprzed szczepienia.

W Europie i USA przeprowadzono pięć badań klinicznych oceniających immunogenność szczepionki Prevenar 13 w różnych grupach wiekowych od 18 do 95 lat. Badania kliniczne produktu Prevenar 13 dostarczają obecnie danych dotyczących immunogenności u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, w tym również osób w wieku 65 lat i starszych, którym 5 lat przed włączeniem do badania podano jedną lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Każde badanie obejmowało zdrowe i immunokompetentne osoby dorosłe ze stabilnymi współistniejącymi chorobami predysponującymi do zakażeń pneumokokowych (tj. przewlekła choroba układu krążenia, przewlekła choroba płuc włączając astmę, zaburzenia czynności nerek i cukrzyca, przewlekła choroba wątroby, w tym alkoholowa marskość wątroby) oraz osoby dorosłe z czynnikami ryzyka tj. palenie i nadużywanie alkoholu.

Immunogenność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Prevenar 13 wykazano w badaniach z udziałem dorosłych osób w wieku 18 lat i starszych, włącznie z osobami poprzednio szczepionymi polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Dorośli, którzy poprzednio nie byli szczepieni 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom

W bezpośrednim badaniu porównawczym prowadzonym z udziałem dorosłych w wieku 60-64 lata, podawano jednorazową dawkę szczepionki Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. W tym samym badaniu inna grupa dorosłych w wieku 50-59 lat i inna grupa dorosłych w wieku od 18 do 49 lat otrzymywały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13.

W Tabeli 7 porównano GMTs OPA po upływie 1 miesiąca od podania dawki, u osób w wieku 60-64 lata, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom, oraz osób w wieku 50-59 lat, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13.

Tabela 7: GMTs OPA u osób w wieku 60-64 lat, które otrzymały Prevenar 13 lub 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom (PPSV23) oraz osób w wieku 50-59 lat, które otrzymały Prevenar 13 ^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 w stosunku	
	50-59 lat N=350-384	60-64 lata N=359-404	60-64 lata N=367-402	50-59 lat w stosunku do 60-64 lata		do PPSV23, 60-64 lata	
Serotyp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.

^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.

^c Dla serotypu 6A[†], który występuje tylko w Prevenar 13, odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 2.

U osób w wieku 60-64 lata wartości GMTs OPA dla produktu Prevenar 13 nie były gorsze niż GMTs OPA wywołane przez 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, w odniesieniu do 12 serotypów wspólnych dla obu szczepionek. W przypadku 9 serotypów wykazano, że miana przeciwciał w teście OPA były większe w sposób statystycznie znaczący u osób otrzymujących Prevenar 13.

U osób w wieku 50-59 lat wartości GMTs OPA dla wszystkich 13 serotypów w szczepionce Prevenar 13 nie były gorsze niż odpowiedzi u osób w wieku 60-64 lata. W przypadku 9 serotypów odpowiedzi immunologiczne były związane z wiekiem i były wyższe w sposób statystycznie znaczący w grupie osób 50-59-letnich niż wśród osób w wieku 60-64 lata.

U wszystkich osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13, miana przeciwciał w teście OPA na serotyp 6A były wyższe w sposób statystycznie znaczący niż u osób w wieku ≥ 60 lat, które otrzymały jednorazową dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom.

Po upływie jednego roku od zaszczepienia produktem Prevenar 13 miana przeciwciał w teście OPA zmniejszyły się w porównaniu do jednego miesiąca od zaszczepienia, mimo to miana przeciwciał w teście OPA dla wszystkich serotypów pozostały na poziomie wyższym niż w punkcie początkowym.

	Wartości początkowe OPA GMT	Wartości OPA GMT jeden rok po podaniu Prevenar 13
Dorośli w wieku 50-59 lat, którzy nie byli wcześniej zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	5 - 45	20 - 1234
Dorośli w wieku 60-64 lata, którzy nie byli wcześniej zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	5 - 37	19 - 733

W Tabeli 8 przedstawiono wartości GMTs OPA po 1 miesiącu od podania jednej dawki szczepionki Prevenar 13 u osób w wieku 18–49 lat i 60–64 lata.

Tabela 8: GMTs OPA u osób w wieku 18–49 lat i 60–64 lata, które otrzymały produkt Prevenar 13 ^{a,b}				
	18–49 lat N=836–866	60–64 lata N=359–404	18–49 lat w stosunku do 60–64 lata	
Serotyp	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI) ^c
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)
^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.				
^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.				
^c Przedziały ufności (ang. confidence interval, CI) dla GMR uzyskuje się przez odwrotne przekształcenie przedziału ufności obliczonego na podstawie rozkładu t-Studenta dla średniej różnicy logarytmów mierzonych wartości.				

U osób dorosłych w wieku 18–49 lat wartości GMTs OPA dla wszystkich 13 serotypów, które zawiera szczepionka Prevenar 13, spełniały kryterium non-inferiority w stosunku do odpowiedzi po podaniu szczepionki Prevenar 13 u osób w wieku 60–64 lat.

Po roku od podania szczepionki Prevenar 13 miana przeciwciał w teście OPA były niższe niż miesiąc po zaszczepieniu, jednak miana przeciwciał w teście OPA dla wszystkich serotypów utrzymywały się powyżej poziomu wyjściowego.

	Wyjściowe wartości OPA GMT	Wartości OPA GMT rok po podaniu szczepionki Prevenar 13
Osoby dorosłe w wieku 18–49 lat, którzy nie byli wcześniej szczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom	od 5 do 186	od 23 do 2948

Osoby dorosłe, które poprzednio otrzymały 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom

Odpowiedzi immunologiczne na szczepionkę Prevenar 13 i 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom porównywano w bezpośrednim badaniu porównawczym u osób w wieku ≥ 70 lat, które przyjęły jednorazową dawkę szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed zaszczepieniem w ramach badania.

W Tabeli 9 porównano GMTs OPA po upływie 1 miesiąca od przyjęcia dawki, u osób dorosłych w wieku ≥ 70 lat poprzednio zaszczepionych polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom.

Tabela 9: GMTs OPA u osób w wieku ≥ 70 lat zaszczepionych pneumokokową szczepionką polisacharydową, które otrzymały Prevenar 13 lub 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom (PPSV23) ^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT w stosunku do PPSV23	
Serotyp	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)

^a Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.

^b Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 1.

^c Dla serotypu 6A[†], który występuje tylko w Prevenar 13, odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 2.

U osób dorosłych, które otrzymały szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed udziałem w badaniu klinicznym, wartości GMTs OPA dla produktu Prevenar 13 nie były gorsze niż odpowiedzi na 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom, w zakresie 12 wspólnych serotypów. W tym badaniu wykazano ponadto, że wartości GMTs OPA są wyższe w sposób statystycznie znaczący dla 10 spośród 12 wspólnych serotypów. Odpowiedzi immunologiczne na serotyp 6A były wyższe w sposób statystycznie znaczący po zaszczepieniu produktem Prevenar 13 niż 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom.

U osób dorosłych w wieku 70 lat i starszych, które przyjmowały 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed włączeniem do udziału w badaniu, miana przeciwciał w teście OPA po jednym roku od zaszczepienia w ramach badania zmniejszyły się w porównaniu z wartościami po jednym miesiącu od zaszczepienia, ale pozostały dla wszystkich serotypów wyższe od wartości w punkcie początkowym.

	Wartości początkowe OPA GMT	Wartości OPA GMT jeden rok po podaniu Prevenar 13
Dorośli w wieku ≥ 70 lat zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom co najmniej 5 lat przed badaniem	9 - 122	18 - 381

Odpowiedź immunologiczna w szczególnych grupach pacjentów

U osób, u których występują opisane poniżej choroby, ryzyko choroby pneumokokowej jest zwiększone. Znaczenie kliniczne stężeń przeciwciał wywołanych podaniem produktu Prevenar 13 w tych szczególnych grupach pacjentów jest nieznane.

Niedokrwistość sierpowata

W jednoramiennym badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby we Francji, Włoszech, Wielkiej Brytanii, Libanie, Egipcie i Arabii Saudyjskiej podano 2 dawki produktu Prevenar 13 w odstępie 6 miesięcy w 158-osobowej grupie dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatą w wieku od ≥ 6 lat do < 18 lat, którym podano wcześniej jedną lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Po pierwszym szczepieniu stężenie przeciwciał wywołane podaniem produktu leczniczego

Prevenar 13, mierzone za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs, było statystycznie istotnie wyższe niż przed szczepieniem. Odpowiedź immunologiczna po drugiej dawce była porównywalna z odpowiedzią uzyskaną po pierwszej dawce. Rok po podaniu drugiej dawki stężenia przeciwciał mierzone zarówno za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs były wyższe niż przed podaniem pierwszej dawki produktu Prevenar 13, poza wartościami IgG GMCs dla serotypów 3 i 5, które były ilościowo porównywalne.

Dodatkowe dane dotyczące immunogenności szczepionki Prevenar (7-walentnej): dzieci z niedokrwistością sierpowatą

Immunogenność szczepionki Prevenar oceniono w wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby, w którym uczestniczyło 49 dzieci z niedokrwistością sierpowatą. Dzieci zostały zaszczepione szczepionką Prevenar (3 dawki w odstępie miesiąca, począwszy od 2. miesiąca życia); 46 dzieci z tej grupy otrzymało również 23-walentną szczepionkę polisacharydową przeciw pneumokokom w wieku 15–18 miesięcy. Po podstawowej immunizacji u 95,6% pacjentów stężenie przeciwciał wynosiło co najmniej 0,35 µg/ml w przypadku wszystkich siedmiu serotypów obecnych w produkcie Prevenar. Po podaniu szczepionki polisacharydowej zaobserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko siedmiu serotypom, co sugeruje, że pamięć immunologiczna była dobrze zachowana.

Zakażenie wirusem HIV

Dzieci i dorośli nieszczepieni wcześniej szczepionką przeciw pneumokokom

Dzieci i dorośli zakażeni wirusem HIV z $CD4 \geq 200$ komórek/ μ l (średnio 717,0 komórek/ μ l), wiramią $< 50\,000$ kopii/ml (średnio 2090,0 kopii/ml) i brakiem aktywnej choroby związanej z AIDS, którzy nie byli wcześniej szczepieni szczepionką przeciw pneumokokom, otrzymali 3 dawki produktu Prevenar 13. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami następnie podano jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Szczepionki były podawane w odstępach 1 miesiąca. Odpowiedzi immunologiczne oceniano u 259–270 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu od podania każdej dawki szczepionki. Po pierwszej dawce produktu Prevenar 13, stężenia przeciwciał mierzone zarówno za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs były statystycznie istotnie wyższe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedź immunologiczna była porównywalna z odpowiedzią po pierwszej dawce lub od niej wyższa.

Dorośli szczepieni wcześniej 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom

Dorośli zakażeni wirusem HIV w wieku ≥ 18 lat z $CD4 \geq 200$ komórek/ μ l (średnio 609,1 komórek/ μ l), wiramią $< 50\,000$ kopii/ml (średnio 330,6 kopii/ml) i brakiem aktywnej choroby związanej z AIDS, którzy byli wcześniej szczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciwko pneumokokom podaną co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, otrzymali 3 dawki produktu Prevenar 13 — w momencie włączenia do badania, a następnie po 6 i 12 miesiącach od podania pierwszej dawki produktu Prevenar 13. Odpowiedzi immunologiczne oceniano u 231–255 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu od podania każdej dawki szczepionki Prevenar 13. Po pierwszej dawce produktu Prevenar 13, stężenia przeciwciał mierzone za pomocą wartości IgG GMCs, jak i wartości OPA GMTs, były statystycznie istotnie wyższe w stosunku do wartości przed szczepieniem. Po drugiej i trzeciej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedź immunologiczna była porównywalna z odpowiedzią po pierwszej dawce lub od niej wyższa.

W badaniu 162 pacjentów otrzymało wcześniej jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom, 143 pacjentów otrzymało wcześniej 2 dawki i 26 pacjentów otrzymało wcześniej więcej niż 2 dawki 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom. U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom stwierdzono podobną odpowiedź immunologiczną, jak u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej jedną dawkę.

Przeszczep komórek hematopoetycznych szpiku

Dzieci i dorośli po allogenicznym przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku w wieku ≥ 2 lat z całkowitą remisją hematologiczną podstawowej choroby lub bardzo dobrą częściową remisją w przypadku chłoniaka i szpiczaka otrzymali trzy dawki produktu Prevenar 13 z odstępem

przynajmniej 1 miesiąca między dawkami. Pierwszą dawkę podano od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku. Czwartą dawkę (uzupełniającą) produktu Prevenar 13 podano 6 miesięcy po trzeciej dawce. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami 1 miesiąc po czwartej dawce produktu Prevenar 13 podano jedną dawkę 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom. Odpowiedzi immunologiczne mierzone za pomocą wartości IgG GMCs oceniano u 168–211 kwalifikujących się do oceny pacjentów po około 1 miesiącu po szczepieniu. Po każdej dawce produktu Prevenar 13 uzyskiwano podwyższone stężenia przeciwciał. Po czwartej dawce produktu Prevenar 13 odpowiedzi immunologiczne były istotnie podwyższone dla wszystkich serotypów w porównaniu ze stężeniami po trzeciej dawce. W tym badaniu nie mierzono mian aktywnych biologicznie przeciwciał (mian przeciwciał w teście OPA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, tolerancji miejscowej oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas bursztynowy
Polisorbat 80
2-fenoksyetanol
Woda do wstrzykiwań

Adiuwant, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym użyciu:

Po otwarciu produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze 2°C–8°C. Za inny czas i warunki przechowywania produktu przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 ml (4 dawki po 0,5 ml) zawiesiny do wstrzykiwań w pojemniku (szkło typu I) z korkiem z szarej bezlateksowej gumy chlorobutyłowej zabezpieczonej aluminiumowym kapslem typu „flip-off” z polipropylenowym wieczkiem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania 1, 5, 10, 25 i 50.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przechowywania może powstać biały osad oraz przezroczysty supernatant. Nie oznacza to pogorszenia jakości produktu.

Przed podaniem szczepionki należy dobrze wstrząsnąć szczepionką w celu uzyskania jednorodnej, białej zawiesiny i należy ocenić wzrokowo, czy w fiolce nie znajdują się ciała obce i (lub) nie wystąpiły zmiany właściwości fizycznych. W przypadku stwierdzenia takich zmian, szczepionki nie należy stosować.

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/590/012
EU/1/09/590/013
EU/1/09/590/014
EU/1/09/590/015
EU/1/09/590/016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 grudnia 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlandia

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 Dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania(ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

Opakowanie zawierające 1, 10 lub 50 ampułkostrzykawkę z igłą lub bez igły – Z „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań
szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera po 2,2 mikrograma polisacharydu serotypów 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F i 4,4 mikrograma polisacharydu serotypu 6B skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, adsorbowanych na fosforanie glinu. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 0,125 miligrama glinu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 ampułkostrzykawka zawierająca pojedynczą dawkę (0,5 ml) z dołączoną igłą

1 ampułkostrzykawka zawierająca pojedynczą dawkę (0,5 ml) bez igły

10 ampułkostrzykawk zawierających pojedynczą dawkę (0,5 ml) z dołączoną igłą

10 ampułkostrzykawk zawierających pojedynczą dawkę (0,5 ml) bez igły

50 ampułkostrzykawk zawierających pojedynczą dawkę (0,5 ml) z dołączoną igłą

50 ampułkostrzykawk zawierających pojedynczą dawkę (0,5 ml) bez igły

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe.

Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Prevenar 13 przechowywany w temperaturze nieprzekraczającej 25°C zachowuje stabilność przez cztery dni. Jeśli nie zostanie zużyty w tym okresie, Prevenar 13 należy zniszczyć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/590/002 – opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę z igłą
EU/1/09/590/001 – opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę bez igły
EU/1/09/590/004 – opakowanie zawierające 10 ampułkostrzykawek z igłą
EU/1/09/590/003 – opakowanie zawierające 10 ampułkostrzykawek bez igły
EU/1/09/590/006 – opakowanie zawierające 50 ampułkostrzykawek z igłą
EU/1/09/590/005 – opakowanie zawierające 50 ampułkostrzykawek bez igły

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulkostrzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

1, 5, 10, 25, 50 jednodawkowych fiolek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej fiolce
szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera po 2,2 mikrograma polisacharydu serotypów 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F i 4,4 mikrograma polisacharydu serotypu 6B skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, adsorbowanych na fosforanie glinu. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 0,125 miligrama glinu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 jednodawkowa (0,5 ml) fiolka

5 jednodawkowych (0,5 ml) fiolek

10 jednodawkowych (0,5 ml) fiolek

25 jednodawkowych (0,5 ml) fiolek

50 jednodawkowych (0,5 ml) fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe.

Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/590/007 – opakowanie zawierające 1 fiolkę
EU/1/09/590/008 – opakowanie zawierające 5 fiolek
EU/1/09/590/009 – opakowanie zawierające 10 fiolek
EU/1/09/590/010 – opakowanie zawierające 25 fiolek
EU/1/09/590/011 – opakowanie zawierające 50 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta jednodawkowej fiolki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej fiolce
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

1, 5, 10, 25, 50 wielodawkowych pojemników

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku
szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera po 2,2 mikrograma polisacharydu serotypów 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F i 4,4 mikrograma polisacharydu serotypu 6B skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, adsorbowanych na fosforanie glinu. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 0,125 miligrama glinu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80, 2-fenoksyetanol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku

1 wielodawkowy pojemnik (4 dawki po 0,5 ml)

5 wielodawkowych pojemników (4 dawki po 0,5 ml w pojemnikach)

10 wielodawkowych pojemników (4 dawki po 0,5 ml w pojemnikach)

25 wielodawkowych pojemników (4 dawki po 0,5 ml w pojemnikach)

50 wielodawkowych pojemników (4 dawki po 0,5 ml w pojemnikach)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe.

Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Po pierwszym użyciu produkt może być przechowywany w lodówce przez maksymalnie 28 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/590/012 – opakowanie zawierające 1 wielodawkowy pojemnik

EU/1/09/590/013 – opakowanie zawierające 5 wielodawkowych pojemników

EU/1/09/590/014 – opakowanie zawierające 10 wielodawkowych pojemników

EU/1/09/590/015 – opakowanie zawierające 25 wielodawkowych pojemników

EU/1/09/590/016 – opakowanie zawierające 50 wielodawkowych pojemników

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta wielodawkowego pojemnika

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4 dawki po 0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Prevenar 13 zawiesina do wstrzykiwań

szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki u dorosłego pacjenta lub dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Szczepionkę tę przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u dorosłego pacjenta lub dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Prevenar 13 i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dorosłego pacjenta lub dziecka
3. Jak stosować Prevenar 13
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Prevenar 13
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Prevenar 13 i w jakim celu się go stosuje

Prevenar 13 jest szczepionką przeciw pneumokokom, którą podaje się

- **dzieciom w wieku od 6 tygodni do 17 lat**, aby chronić je przed następującymi chorobami: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stan zapalny wokół mózgu), posocznica lub bakteriemia (obecność bakterii we krwi), zapalenie płuc oraz zakażenia ucha,
- **dorosłym w wieku 18 lat i starszym**, aby chronić ich przed następującymi chorobami: zapalenie płuc (zakażenie płuc), posocznica lub bakteriemia (obecność bakterii we krwi) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stan zapalny wokół mózgu),
wywołanymi przez 13 serotypów bakterii *Streptococcus pneumoniae*.

Szczepionka Prevenar 13 zapewnia ochronę przeciwko 13 serotypom bakterii *Streptococcus pneumoniae* i zastępuje szczepionkę Prevenar, która zapewniała ochronę przeciwko 7 serotypom.

Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw tym bakteriom, co chroni dorosłego pacjenta lub dziecko przed zachorowaniem na wymienione choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem Prevenar 13 u dorosłego pacjenta lub dziecka

Kiedy nie należy stosować szczepionki Prevenar 13

- jeżeli dorosły pacjent lub dziecko ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki (wymienionych w punkcie 6), lub jakąkolwiek inną szczepionkę, która zawiera toksoid błoniczy.
- jeżeli u dorosłego pacjenta lub dziecka występuje ciężkie zakażenie z wysoką gorączką (powyżej 38°C). W takim przypadku szczepienie należy odroczyć do czasu kiedy dorosły pacjent lub dziecko poczuje się lepiej. Niewielka infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, należy jednak najpierw porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub

pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed szczepieniem należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę jeżeli u dorosłego pacjenta lub dziecka:

- występują lub występowały problemy zdrowotne po którejkolwiek dawce szczepionki Prevenar lub Prevenar 13, takie jak reakcje alergiczne lub problemy z oddychaniem.
- występują problemy z krzepnięciem krwi lub łatwo tworzą się siniaki.
- układ immunologiczny jest osłabiony (np. w związku z zakażeniem HIV), co może uniemożliwić uzyskanie pełnej ochrony po podaniu szczepionki Prevenar 13.
- występowały drgawki, ponieważ przed podaniem szczepionki Prevenar 13 może być konieczne podanie leków obniżających gorączkę. Jeżeli po szczepieniu dziecko przestaje reagować lub ma drgawki (napad drgawkowy), należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz punkt 4.

Przed szczepieniem wcześniaka (dziecka urodzonego w lub przed 28 tygodniem ciąży) należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, ponieważ przez 2–3 dni po szczepieniu mogą występować dłuższe niż normalnie odstępy pomiędzy oddechami. Patrz także punkt 4.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13 nie zapewni ochrony wszystkim szczepionym osób.

Prevenar 13 chroni jedynie przed zakażeniami ucha u dzieci wywołanymi przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*, przeciwko którym opracowano szczepionkę. Nie zabezpiecza przed zakażeniami ucha, które mogą być spowodowane przez inne drobnoustroje.

Inne leki i (lub) szczepionki i Prevenar 13

Lekarz może zalecić podanie dziecku paracetamolu lub innych leków obniżających gorączkę przed podaniem szczepionki Prevenar 13. Może się to przyczynić do zredukowania niektórych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po szczepieniu szczepionką Prevenar 13.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence o wszystkich lekach lub innych szczepionkach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez dorosłego pacjenta lub dziecko, a także o lekach lub innych szczepionkach, które dziecko lub dorosły pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Prevenar 13 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jednak niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Prevenar 13 zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że lek jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować Prevenar 13

Lekarz lub pielęgniarka wstrzyknie zalecaną dawkę szczepionki (0,5 ml) w ramię dorosłego pacjenta albo w ramię lub udo dziecka.

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy

Podstawowy cykl szczepienia dziecka obejmuje trzy dawki i dawkę uzupełniającą.

- Pierwszą dawkę można podać w wieku od 6 tygodni.
- Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.
- Czwartą dawkę (uzupełniającą) należy podać pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.
- Rodzice zostaną poinformowani o terminie kolejnego szczepienia.

W zależności od lokalnych zaleceń, lekarz może zaproponować inny schemat szczepienia. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Wcześnieiki

Dziecko otrzyma trzy dawki w ramach podstawowego cyklu szczepienia. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy kolejnymi dawkami. Czwartą (przypominającą) dawkę szczepionki dziecko otrzyma pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.

Niemowlęta, które nie były wcześniej szczepione, dzieci i młodzież w wieku powyżej 7 miesięcy

Niemowlęta w wieku **7-11 miesięcy** powinny otrzymać dwie dawki. Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Dzieci w wieku **12-23 miesięcy** powinny otrzymać dwie dawki. Należy zachować odstęp przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.

Dzieci w wieku **2-17 lat** powinny otrzymać jedną dawkę.

Niemowlęta, dzieci i młodzież uprzednio szczepione szczepionką Prevenar

Niemowlęta i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, mogą otrzymać szczepionkę Prevenar 13, aby zakończyć cykl szczepienia.

W przypadku dzieci w wieku **1-5 lat** szczepionych wcześniej szczepionką Prevenar, lekarz prowadzący lub pielęgniarka informuje ile dawek szczepionki Prevenar 13 należy podać dziecku.

Dzieci i młodzież w wieku od **6 do 17 lat** powinny otrzymać jedno wstrzyknięcie.

Ważne jest, aby postępować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w celu zakończenia pełnego cyklu szczepienia.

Jeżeli opiekunowie dziecka zapomną o zgłoszeniu się na szczepienie w wyznaczonym terminie, powinni skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Dorośli

Dorośli powinni otrzymać jedną dawkę.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wcześniejszych szczepieniach szczepionką przeciw pneumokokom.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby, które uważa się za szczególnie narażone na zakażenie pneumokokowe (na przykład pacjenci z niedokrwistością sierpowatą lub zakażeni wirusem HIV), w tym osoby szczepione wcześniej 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę szczepionki Prevenar 13.

Osoby po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych mogą otrzymać trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepie, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak wszystkie szczepionki, Prevenar 13 może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 u niemowląt i dzieci (w wieku od 6 tygodni do 5 lat):

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu
- Gorączka; drażliwość; ból, tkliwość, zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia; senność; niespokojny sen
- Zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk w miejscu szczepienia o średnicy 2,5 cm – 7,0 cm (po dawce przypominającej oraz u starszych dzieci [w wieku od 2 do 5 lat])

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Wymioty; biegunka
- Gorączka powyżej 39°C; tkliwość w miejscu szczepienia utrudniająca ruch, zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk w miejscu szczepienia o średnicy 2,5 cm – 7,0 cm (po początkowym cyklu wstrzyknień)
- Wysypka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 100 dawek szczepionki):

- Drgawki, w tym drgawki spowodowane wysoką temperaturą ciała
- Pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki
- Zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia o średnicy powyżej 7 cm; płacz

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 1000 dawek szczepionki):

- Zapaść lub stan wstrząsopodobny (epizody hipotoniczno-hiporeaktywne)
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym obrzęk twarzy i (lub) warg, trudności z oddychaniem

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat):

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu
- Drażliwość; ból, tkliwość, zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia; senność; niespokojny sen; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Bóle głowy
- Wymioty; biegunka
- Wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki
- Gorączka

U dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV, z niedokrwistością sierpowatą lub po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych występują podobne działania niepożądane, jednak ból głowy, wymioty, biegunka i gorączka, zmęczenie oraz ból mięśni i stawów występowały bardzo często.

U niemowląt przedwcześnie urodzonych (w 28. tygodniu ciąży lub wcześniej) w ciągu 2-3 dni po szczepieniu mogą pojawić się dłuższe przerwy pomiędzy oddechami.

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dorosłych:

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu; bóle głowy; biegunka; wymioty (u osób w wieku od 18 do 49 lat)
- Dreszcze; zmęczenie; wysypka; ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie lub tkliwość w miejscu szczepienia utrudniające ruch ręką (silny ból lub tkliwość w miejscu szczepienia u osób w wieku od 18 do 39 lat i znaczne utrudnienie ruchu ręką u osób w wieku od 18 do 39 lat)
- Nasilenie lub wystąpienie bólu stawów, nasilenie lub wystąpienie bólu mięśni
- Gorączka (u osób w wieku od 18 do 29 lat)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Wymioty (u osób w wieku 50 lat i starszych); gorączka (u osób w wieku 30 lat i starszych)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 100 dawek szczepionki):

- Nudności
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym obrzęk twarzy i (lub) warg, trudności z oddychaniem
- Powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia np. pod pachą lub w pachwinie

U osób dorosłych zakażonych wirusem HIV występowały podobne działania niepożądane, jednak gorączka oraz wymioty występowały u nich bardzo często i nudności często.

U osób dorosłych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych występowały podobne działania niepożądane, jednak gorączka oraz wymioty występowały u nich bardzo często.

Podane poniżej dodatkowe działania niepożądane zostały zaobserwowane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu:

- Ciężka reakcja alergiczna, w tym wstrząs (zapaść sercowo-naczyniowa); obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy lub gardła)
- Pokrzywka, zaczerwienienie i podrażnienie (zapalenie skóry) oraz swędzenie (świąd) w miejscu szczepienia; zaczerwienienie
- Powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia, np. pod pachą lub w pachwinie
- Wysypka powodująca powstanie swędzących zaczerwienionych plam na skórze (rumień wielopostaciowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dorosłego pacjenta lub dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Prevenar 13

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Prevenar 13 przechowywany w temperaturze nieprzekraczającej 25°C zachowuje stabilność przez cztery dni. Jeśli nie zostanie zużyty w tym okresie, Prevenar 13 należy zniszczyć. Powyższe dane przeznaczone są dla fachowego personelu medycznego, jako wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia przejściowych wahań temperatury.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Prevenar 13

Substancjami czynnymi szczepionki są koniugaty polisacharydów i białka nośnikowego CRM₁₉₇ składające się z:

- 2,2 µg polisacharydów pneumokokowych serotypów: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F
- 4,4 µg polisacharydu pneumokokowego serotypu 6B

1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM₁₉₇ adsorbowanego na fosforanie glinu (0,125 mg glinu).

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Prevenar 13 i co zawiera opakowanie

Szczepionka jest białą zawiesiną do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce zawierającej jedną dawkę szczepionki (0,5 ml).

Wielkość opakowania 1, 10 lub 50 ampułkostrzykawek z igłą lub bez igły. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer Norge 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 6785 800

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal
Lda
Tel: +351 21 423 5500

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

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Podczas przechowywania może tworzyć się biały osad i przezroczysty supernatant. Nie oznacza to pogorszenia jakości produktu.

Należy ocenić wzrokowo, czy w szczepionce nie znajdują się ciała obce i (lub) nie wystąpiły zmiany właściwości fizycznych. W przypadku stwierdzenia takich zmian, szczepionki nie należy stosować.

Przed usunięciem powietrza ze strzykawki dobrze wstrząsnąć w celu otrzymania jednnorodnej, białej zawiesiny.

Należy podać całą dawkę.

Prevenar 13 jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań domięśniowych. Nie należy podawać donaczyniowo.

Szczepionki Prevenar 13 nie wolno mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami.

Prevenar 13 można podawać równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi; w takim przypadku należy wybrać różne miejsca wstrzyknięcia.

Prevenar 13 można podawać pacjentom dorosłym w wieku 50 lat i starszym równocześnie z trójwalentną lub czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Prevenar 13 zawieszina do wstrzykiwań w jednodawkowej fiolce

szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki u dorosłego pacjenta lub dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Szczepionkę tę przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u dorosłego pacjenta lub dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Prevenar 13 i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dorosłego pacjenta lub dziecka
3. Jak stosować Prevenar 13
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Prevenar 13
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Prevenar 13 i w jakim celu się go stosuje

Prevenar 13 jest szczepionką przeciw pneumokokom, którą podaje się

- **dzieciom w wieku od 6 tygodni do 17 lat**, aby chronić je przed następującymi chorobami: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stan zapalny wokół mózgu), posocznica lub bakteriemia (obecność bakterii we krwi), zapalenie płuc oraz zakażenia ucha,
- **dorosłym w wieku 18 lat i starszym**, aby chronić ich przed następującymi chorobami: zapalenie płuc (zakażenie płuc), posocznica lub bakteriemia (obecność bakterii we krwi) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stan zapalny wokół mózgu),
wywołanymi przez 13 serotypów bakterii *Streptococcus pneumoniae*.

Szczepionka Prevenar 13 zapewnia ochronę przeciwko 13 serotypom bakterii *Streptococcus pneumoniae* i zastępuje szczepionkę Prevenar, która zapewniała ochronę przeciwko 7 serotypom.

Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw tym bakteriom, co chroni dorosłego pacjenta lub dziecko przed zachorowaniem na wymienione choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem Prevenar 13 u dorosłego pacjenta lub dziecka

Kiedy nie należy stosować szczepionki Prevenar 13

- jeżeli dorosły pacjent lub dziecko ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki (wymienionych w punkcie 6), lub jakąkolwiek inną szczepionkę, która zawiera toksoid błoniczy.
- jeżeli u dorosłego pacjenta lub dziecka występuje ciężkie zakażenie z wysoką gorączką (powyżej 38°C). W takim przypadku szczepienie należy odroczyć do czasu kiedy dorosły pacjent lub dziecko poczuje się lepiej. Niewielka infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie

powinna stanowić problemu, należy jednak najpierw porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed szczepieniem należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę jeżeli u dorosłego pacjenta lub dziecka:

- występują lub występowały problemy zdrowotne po którejkolwiek dawce szczepionki Prevenar lub Prevenar 13, takie jak reakcje alergiczne lub problemy z oddychaniem.
- występują problemy z krzepnięciem krwi lub łatwo tworzą się siniaki.
- układ immunologiczny jest osłabiony (np. w związku z zakażeniem HIV), co może uniemożliwić uzyskanie pełnej ochrony po podaniu szczepionki Prevenar 13.
- występowały drgawki, ponieważ przed podaniem szczepionki Prevenar 13 może być konieczne podanie leków obniżających gorączkę. Jeżeli po szczepieniu dziecko przestaje reagować lub ma drgawki (napad drgawkowy), należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz punkt 4.

Przed szczepieniem wcześniaka (dziecka urodzonego w lub przed 28 tygodniem ciąży) należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, ponieważ przez 2–3 dni po szczepieniu mogą występować dłuższe niż normalnie odstępy pomiędzy oddechami. Patrz także punkt 4.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13 nie zapewni ochrony wszystkich szczepionych osób.

Prevenar 13 chroni jedynie przed zakażeniami ucha u dzieci wywołanymi przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*, przeciwko którym opracowano szczepionkę. Nie zabezpiecza przed zakażeniami ucha, które mogą być spowodowane przez inne drobnoustroje.

Inne leki i (lub) szczepionki i Prevenar 13

Lekarz może zalecić podanie dziecku paracetamolu lub innych leków obniżających gorączkę przed podaniem szczepionki Prevenar 13. Może się to przyczynić do zredukowania niektórych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po szczepieniu szczepionką Prevenar 13.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence o wszystkich lekach lub innych szczepionkach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez dorosłego pacjenta lub dziecko, a także o lekach lub innych szczepionkach, które dziecko lub dorosły pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prevenar 13 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Prevenar 13 zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że lek jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować Prevenar 13

Lekarz lub pielęgniarka wstrzyknie zalecaną dawkę szczepionki (0,5 ml) w ramię dorosłego pacjenta

albo w ramię lub udo dziecka.

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy

Podstawowy cykl szczepienia dziecka obejmuje trzy dawki i dawkę uzupełniającą.

- Pierwszą dawkę można podać w wieku od 6 tygodni.
- Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.
- Czwartą dawkę (uzupełniającą) należy podać pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.
- Rodzice zostaną poinformowani o terminie kolejnego szczepienia.

W zależności od lokalnych zaleceń, lekarz może zaproponować inny schemat szczepienia. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Wcześnieiki

Dziecko otrzyma trzy dawki w ramach podstawowego cyklu szczepienia. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy kolejnymi dawkami. Czwartą (przypominającą) dawkę szczepionki dziecko otrzyma pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.

Niemowlęta, które nie były wcześniej szczepione, dzieci i młodzież w wieku powyżej 7 miesięcy

Niemowlęta w wieku **7-11 miesięcy** powinny otrzymać dwie dawki. Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Dzieci w wieku **12-23 miesięcy** powinny otrzymać dwie dawki. Należy zachować odstęp przynajmniej 2 miesiące pomiędzy dawkami.

Dzieci w wieku **2-17 lat** powinny otrzymać jedną dawkę.

Niemowlęta, dzieci i młodzież uprzednio szczepione szczepionką Prevenar

Niemowlęta i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, mogą otrzymać szczepionkę Prevenar 13, aby zakończyć cykl szczepienia.

W przypadku dzieci w wieku **1-5 lat** szczepionych wcześniej szczepionką Prevenar, lekarz prowadzący lub pielęgniarka informuje ile dawek szczepionki Prevenar 13 należy podać dziecku.

Dzieci i młodzież w wieku od **6 do 17 lat** powinny otrzymać jedno wstrzyknięcie.

Ważne jest, aby postępować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w celu zakończenia pełnego cyklu szczepienia.

Jeżeli opiekunowie dziecka zapomną o zgłoszeniu się na szczepienie w wyznaczonym terminie, powinni skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Dorośli

Dorośli powinni otrzymać jedną dawkę.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wcześniejszych szczepieniach szczepionką przeciw pneumokokom.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby, które uważa się za szczególnie narażone na zakażenie pneumokokowe (na przykład pacjenci z niedokrwistością sierpowatą lub zakażeni wirusem HIV), w tym osoby szczepione wcześniej 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę szczepionki Prevenar 13.

Osoby po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych mogą otrzymać trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepie, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak wszystkie szczepionki, Prevenar 13 może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 u niemowląt i dzieci (w wieku od 6 tygodni do 5 lat):

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu
- Gorączka; drażliwość; ból, tkliwość, zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia; senność; niespokojny sen
- Zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk w miejscu szczepienia o średnicy 2,5 cm – 7,0 cm (po dawce przypominającej oraz u starszych dzieci [w wieku od 2 do 5 lat])

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Wymioty; biegunka
- Gorączka powyżej 39°C; tkliwość w miejscu szczepienia utrudniająca ruch, zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk w miejscu szczepienia o średnicy 2,5 cm – 7,0 cm (po początkowym cyklu wstrzyknień)
- Wysypka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 100 dawek szczepionki):

- Drgawki, w tym drgawki spowodowane wysoką temperaturą ciała
- Pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki
- Zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia o średnicy powyżej 7 cm; płacz

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 1000 dawek szczepionki):

- Zapaść lub stan wstrząsopodobny (epizody hipotoniczno-hiporeaktywne)
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym obrzęk twarzy i (lub) warg, trudności z oddychaniem

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat):

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu
- Drażliwość; ból, tkliwość, zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia; senność; niespokojny sen; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Bóle głowy
- Wymioty; biegunka
- Wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki
- Gorączka

U dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV, z niedokrwistością sierpowatą lub po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych występują podobne działania niepożądane, jednak ból głowy, wymioty, biegunka i gorączka, zmęczenie oraz ból mięśni i stawów występowały bardzo często.

U niemowląt przedwcześnie urodzonych (w 28. tygodniu ciąży lub wcześniej) w ciągu 2-3 dni po szczepieniu mogą pojawić się dłuższe przerwy pomiędzy oddechami.

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dorosłych:

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu; bóle głowy; biegunka; wymioty (u osób w wieku od 18 do 49 lat)
- Dreszcze; zmęczenie; wysypka; ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie lub tkliwość w miejscu szczepienia utrudniające ruch ręką (silny ból lub tkliwość w miejscu szczepienia u osób w wieku od 18 do 39 lat i znaczne utrudnienie ruchu ręką u osób w wieku od 18 do 39 lat)
- Nasilenie lub wystąpienie bólu stawów, nasilenie lub wystąpienie bólu mięśni
- Gorączka (u osób w wieku od 18 do 29 lat)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Wymioty (u osób w wieku 50 lat i starszych); gorączka (u osób w wieku 30 lat i starszych)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 100 dawek szczepionki):

- Nudności
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym obrzęk twarzy i (lub) warg, trudności z oddychaniem
- Powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia np. pod pachą lub w pachwinie

U osób dorosłych zakażonych wirusem HIV występowały podobne działania niepożądane, jednak gorączka oraz wymioty występowały u nich bardzo często i nudności często.

U osób dorosłych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych występowały podobne działania niepożądane, jednak gorączka oraz wymioty występowały u nich bardzo często.

Podane poniżej dodatkowe działania niepożądane zostały zaobserwowane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu:

- Ciężka reakcja alergiczna, w tym wstrząs (zapaść sercowo-naczyniowa); obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy lub gardła)
- Pokrzywka, zaczerwienienie i podrażnienie (zapalenie skóry) oraz swędzenie (świąd) w miejscu szczepienia; zaczerwienienie
- Powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia, np. pod pachą lub w pachwinie
- Wysypka powodująca powstanie swędzących zaczerwienionych plam na skórze (rumień wielopostaciowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dorosłego pacjenta lub dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Prevenar 13

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Prevenar 13

Substancjami czynnymi szczepionki są koniugaty polisacharydów i białka nośnikowego CRM₁₉₇ składające się z:

- 2,2 µg polisacharydów pneumokokowych serotypów: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F
- 4,4 µg polisacharydu pneumokokowego serotypu 6B

1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM₁₉₇ adsorbowanego na fosforanie glinu (0,125 mg glinu).

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Prevenar 13 i co zawiera opakowanie

Szczepionka jest białą zawiesiną do wstrzykiwań w fiolce zawierającej jedną dawkę szczepionki (0,5 ml). Wielkość opakowań 1,5,10, 25 i 50 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer Norge 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 6785 800

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal
Lda
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvijā

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

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Podczas przechowywania może tworzyć się biały osad i przezroczysty supernatant. Nie oznacza to pogorszenia jakości produktu.

Należy ocenić wzrokowo, czy w szczepionce nie znajdują się ciała obce i (lub) nie wystąpiły zmiany właściwości fizycznych. W przypadku stwierdzenia takich zmian, szczepionki nie należy stosować.

Przed usunięciem powietrza ze strzykawki dobrze wstrząsnąć w celu otrzymania jednolitej, białej zawiesiny.

Należy podać całą dawkę.

Prevenar 13 jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań domięśniowych. Nie należy podawać donaczyniowo.

Szczepionki Prevenar 13 nie wolno mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami.

Prevenar 13 można podawać równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi; w takim przypadku należy wybrać różne miejsca wstrzyknięcia.

Prevenar 13 można podawać pacjentom dorosłym w wieku 50 lat i starszym równocześnie z trójwalentną lub czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Prevenar 13 zawieszina do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku
szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki u dorosłego pacjenta lub dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Szczepionkę tę przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u dorosłego pacjenta lub dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Prevenar 13 i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dorosłego pacjenta lub dziecka
3. Jak stosować Prevenar 13
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Prevenar 13
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Prevenar 13 i w jakim celu się go stosuje

Prevenar 13 jest szczepionką przeciw pneumokokom, którą podaje się

- **dzieciom w wieku od 6 tygodni do 17 lat**, aby chronić je przed następującymi chorobami: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stan zapalny wokół mózgu), posocznica lub bakteriemia (obecność bakterii we krwi), zapalenie płuc oraz zakażenia ucha,
- **dorosłym w wieku 18 lat i starszym**, aby chronić ich przed następującymi chorobami: zapalenie płuc (zakażenie płuc), posocznica lub bakteriemia (obecność bakterii we krwi) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stan zapalny wokół mózgu), wywołanymi przez 13 serotypów bakterii *Streptococcus pneumoniae*.

Szczepionka Prevenar 13 zapewnia ochronę przeciwko 13 serotypom bakterii *Streptococcus pneumoniae* i zastępuje szczepionkę Prevenar, która zapewniała ochronę przeciwko 7 serotypom.

Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw tym bakteriom, co chroni dorosłego pacjenta lub dziecko przed zachorowaniem na wymienione choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem Prevenar 13 u dorosłego pacjenta lub dziecka

Kiedy nie należy stosować szczepionki Prevenar 13

- jeżeli dorosły pacjent lub dziecko ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki (wymienionych w punkcie 6), lub jakąkolwiek inną szczepionkę, która zawiera toksoid błoniczy.
- jeżeli u dorosłego pacjenta lub dziecka występuje ciężkie zakażenie z wysoką gorączką (powyżej 38°C). W takim przypadku szczepienie należy odroczyć do czasu kiedy dorosły pacjent lub dziecko poczuje się lepiej. Niewielka infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, należy jednak najpierw porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed szczepieniem należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę jeżeli u dorosłego pacjenta lub dziecka:

- występują lub występowały problemy zdrowotne po którejkolwiek dawce szczepionki Prevenar lub Prevenar 13, takie jak reakcje alergiczne lub problemy z oddychaniem.
- występują problemy z krzepnięciem krwi lub łatwo tworzą się siniaki.
- układ immunologiczny jest osłabiony (np. w związku z zakażeniem HIV), co może uniemożliwić uzyskanie pełnej ochrony po podaniu szczepionki Prevenar 13.
- występowały drgawki, ponieważ przed podaniem szczepionki Prevenar 13 może być konieczne podanie leków obniżających gorączkę. Jeżeli po szczepieniu dziecko przestaje reagować lub ma drgawki (napad drgawkowy), należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Patrz punkt 4.

Przed szczepieniem wcześniaka (dziecka urodzonego w lub przed 28 tygodniem ciąży) należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, ponieważ przez 2–3 dni po szczepieniu mogą występować dłuższe niż normalnie odstępy pomiędzy oddechami. Patrz także punkt 4.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13 nie zapewni ochrony wszystkim szczepionym osób.

Prevenar 13 chroni jedynie przed zakażeniami ucha u dzieci wywołanymi przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*, przeciwko którym opracowano szczepionkę. Nie zabezpiecza przed zakażeniami ucha, które mogą być spowodowane przez inne drobnoustroje.

Inne leki i (lub) szczepionki i Prevenar 13

Lekarz może zalecić podanie dziecku paracetamolu lub innych leków obniżających gorączkę przed podaniem szczepionki Prevenar 13. Może się to przyczynić do zredukowania niektórych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po szczepieniu szczepionką Prevenar 13.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence o wszystkich lekach lub innych szczepionkach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez dorosłego pacjenta lub dziecko, a także o lekach lub innych szczepionkach, które dziecko lub dorosły pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prevenar 13 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Prevenar 13 zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że lek jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować Prevenar 13

Lekarz lub pielęgniarka wstrzyknie zalecaną dawkę szczepionki (0,5 ml) w ramię dorosłego pacjenta albo w ramię lub udo dziecka.

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy

Podstawowy cykl szczepienia dziecka obejmuje trzy dawki i dawkę uzupełniającą.

- Pierwszą dawkę można podać w wieku od 6 tygodni.
- Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.
- Czwartą dawkę (uzupełniającą) należy podać pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.
- Rodzice zostaną poinformowani o terminie kolejnego szczepienia.

W zależności od lokalnych zaleceń, lekarz może zaproponować inny schemat szczepienia. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Wcześnieiki

Dziecko otrzyma trzy dawki w ramach podstawowego cyklu szczepienia. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy kolejnymi dawkami. Czwartą (przypominającą) dawkę szczepionki dziecko otrzyma pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.

Niemowlęta, które nie były wcześniej szczepione, dzieci i młodzież w wieku powyżej 7 miesięcy

Niemowlęta w wieku **7-11 miesięcy** powinny otrzymać dwie dawki. Należy zachować odstęp przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Dzieci w wieku **12-23 miesięcy** powinny otrzymać dwie dawki. Należy zachować odstęp przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.

Dzieci w wieku **2-17 lat** powinny otrzymać jedną dawkę.

Niemowlęta, dzieci i młodzież uprzednio szczepione szczepionką Prevenar

Niemowlęta i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, mogą otrzymać szczepionkę Prevenar 13, aby zakończyć cykl szczepienia.

W przypadku dzieci w wieku **1-5 lat** szczepionych wcześniej szczepionką Prevenar, lekarz prowadzący lub pielęgniarka informuje ile dawek szczepionki Prevenar 13 należy podać dziecku.

Dzieci i młodzież w wieku od **6 do 17 lat** powinny otrzymać jedno wstrzyknięcie.

Ważne jest, aby postępować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w celu zakończenia pełnego cyklu szczepienia.

Jeżeli opiekunowie dziecka zapomną o zgłoszeniu się na szczepienie w wyznaczonym terminie, powinni skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Dorośli

Dorośli powinni otrzymać jedną dawkę.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wcześniejszych szczepieniach szczepionką przeciw pneumokokom.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby, które uważa się za szczególnie narażone na zakażenie pneumokokowe (na przykład pacjenci z niedokrwistością sierpowatą lub zakażeni wirusem HIV), w tym osoby szczepione wcześniej 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę szczepionki Prevenar 13.

Osoby po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych mogą otrzymać trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepie, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak wszystkie szczepionki, Prevenar 13 może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 u niemowląt i dzieci (w wieku od 6 tygodni do 5 lat):

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu
- Gorączka; drażliwość; ból, tkliwość, zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia; senność; niespokojny sen
- Zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk w miejscu szczepienia o średnicy 2,5 cm – 7,0 cm (po dawce przypominającej oraz u starszych dzieci [w wieku od 2 do 5 lat])

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Wymioty; biegunka
- Gorączka powyżej 39°C; tkliwość w miejscu szczepienia utrudniająca ruch, zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk w miejscu szczepienia o średnicy 2,5 cm – 7,0 cm (po początkowym cyklu wstrzyknień)
- Wysypka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 100 dawek szczepionki):

- Drgawki, w tym drgawki spowodowane wysoką temperaturą ciała
- Pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki
- Zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia o średnicy powyżej 7 cm; płacz

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 1000 dawek szczepionki):

- Zapaść lub stan wstrząsopodobny (epizody hipotoniczno-hiporeaktywne)
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym obrzęk twarzy i (lub) warg, trudności z oddychaniem

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat):

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu
- Drażliwość; ból, tkliwość, zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie w miejscu szczepienia; senność; niespokojny sen; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Bóle głowy
- Wymioty; biegunka
- Wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki
- Gorączka

U dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV, z niedokrwistością sierpowatą lub po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych występują podobne działania niepożądane, jednak ból głowy, wymioty, biegunka i gorączka, zmęczenie oraz ból mięśni i stawów występowały bardzo często.

U niemowląt przedwcześnie urodzonych (w 28. tygodniu ciąży lub wcześniej) w ciągu 2-3 dni po szczepieniu mogą pojawić się dłuższe przerwy pomiędzy oddechami.

Podane poniżej działania niepożądane obejmują działania związane ze stosowaniem szczepionki Prevenar 13 u dorosłych:

Najczęstsze działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):

- Zmniejszenie apetytu; bóle głowy; biegunka; wymioty (u osób w wieku od 18 do 49 lat)
- Dreszcze; zmęczenie; wysypka; ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie lub tkliwość w miejscu szczepienia utrudniające ruch ręką (silny ból lub tkliwość w miejscu szczepienia u osób w wieku od 18 do 39 lat i znaczne utrudnienie ruchu ręką u osób w wieku od 18 do 39 lat)
- Nasilenie lub wystąpienie bólu stawów, nasilenie lub wystąpienie bólu mięśni
- Gorączka (u osób w wieku od 18 do 29 lat)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 dawek szczepionki):

- Wymioty (u osób w wieku 50 lat i starszych); gorączka (u osób w wieku 30 lat i starszych)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 100 dawek szczepionki):

- Nudności
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym obrzęk twarzy i (lub) warg, trudności z oddychaniem
- Powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia np. pod pachą lub w pachwinie

U osób dorosłych zakażonych wirusem HIV występowały podobne działania niepożądane, jednak gorączka oraz wymioty występowały u nich bardzo często i nudności często.

U osób dorosłych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych występowały podobne działania niepożądane, jednak gorączka oraz wymioty występowały u nich bardzo często.

Podane poniżej dodatkowe działania niepożądane zostały zaobserwowane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu:

- Ciężka reakcja alergiczna, w tym wstrząs (zapaść sercowo-naczyniowa); obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy lub gardła)
- Pokrzywka, zaczerwienienie i podrażnienie (zapalenie skóry) oraz swędzenie (świąd) w miejscu szczepienia; zaczerwienienie

- Powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia, np. pod pachą lub w pachwinie
- Wysypka powodująca powstanie swędzących zaczerwienionych plam na skórze (rumień wielopostaciowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dorosłego pacjenta lub dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Prevenar 13

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.

Po pierwszym użyciu produkt może być przechowywany w lodówce maksymalnie przez 28 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Prevenar 13

Substancjami czynnymi szczepionki są koniugaty polisacharydów i białka nośnikowego CRM₁₉₇ składające się z:

- 2,2 µg polisacharydów pneumokokowych serotypów: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F
- 4,4 µg polisacharydu pneumokokowego serotypu 6B

1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM₁₉₇ adsorbowanego na fosforanie glinu (0,125 mg glinu).

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80, 2- fenoksyetanol i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Prevenar 13 i co zawiera opakowanie

Szczepionka jest białą zawiesiną do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku (4 dawki po 0,5 ml). Wielkość opakowań 1, 5, 10, 25 i 50 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer Norge 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 6785 800

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal
Lda
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvijā

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

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Podczas przechowywania może tworzyć się biały osad i przezroczysty supernatant. Nie oznacza to pogorszenia jakości produktu.

Należy ocenić wzrokowo, czy w szczepionce nie znajdują się ciała obce i (lub) nie wystąpiły zmiany właściwości fizycznych. W przypadku stwierdzenia takich zmian, szczepionki nie należy stosować.

Przed usunięciem powietrza ze strzykawki dobrze wstrząsnąć w celu otrzymania jednolitej, białej zawiesiny.

Należy podać całą dawkę.

Prevenar 13 jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań domięśniowych. Nie należy podawać donaczyniowo.

Szczepionki Prevenar 13 nie wolno mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami.

Prevenar 13 można podawać równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi; w takim przypadku należy wybrać różne miejsca wstrzyknięcia.

Prevenar 13 można podawać pacjentom dorosłym w wieku 50 lat i starszym równocześnie z trójwalentną lub czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie.

Po pierwszym użyciu lek może być przechowywany w lodówce maksymalnie przez 28 dni.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej (13-walentnej, adsorbowanej), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W oparciu o dostępne dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych, w tym ścisły związek czasowy, oraz prawdopodobny mechanizm działania, PRAC uważa związek przyczynowy między szczepionką przeciw pneumokokom polisacharydową, skoniugowaną (13-walentną, adsorbowaną), a wystąpieniem anafilaksji u dzieci w wieku powyżej 5 lat i dorosłych za co najmniej prawdopodobny. W związku z powyższym PRAC zaktualizował punkt 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego, dodając reakcję niepożądaną anafilaksję z częstością nieznaną w grupie dzieci w wieku powyżej 5 lat i dorosłych.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej (13-walentnej, adsorbowanej), komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) szczepionkę przeciw pneumokokom polisacharydową, skoniugowaną (13-walentną, adsorbowaną), pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.