

1. IME ZDRAVILA

Prevenar 13 suspenzija za injiciranje
cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

pnevmokokni polisaharid serotipa 1 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 3 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 4 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 5 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 6A ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 6B ¹	4,4 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 7F ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 9V ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 14 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 18C ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 19A ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 19F ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 23F ¹	2,2 µg

¹konjugiran na nosilno beljakovino CRM₁₉₇, adsorbiran na aluminijev fosfat.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 32 µg nosilne beljakovine CRM₁₉₇ in 0,125 mg aluminija.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje
Cepivo je homogena, bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih bolezni, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 6 tednov do 17 let.

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih bolezni in pljučnice, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae*, pri odraslih, starih 18 let in več, ter starejših.

Za podatke glede zaščite proti specifičnim pnevmokoknim serotipom glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Uporaba cepiva Prevenar 13 mora temeljiti na podlagi uradnih priporočil, ki upoštevajo tako tveganje invazivne bolezni in pljučnice v različnih starostnih skupinah ter sočasno prisotne bolezni, kot tudi variabilnost epidemiološke razširjenosti serotipov v različnih zemljepisnih predelih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Sheme cepljenja s cepivom Prevenar 13 morajo temeljiti na uradnih priporočilih.

Odmerjanje

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Priporočljivo je, da se cepljenje pri dojenčkih, ki so prejeli prvi odmerek cepiva Prevenar 13, dokonča s cepivom Prevenar 13.

Dojenčki, stari od 6 tednov do 6 mesecev

Osnovna shema s tremi odmerki

Priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štiri odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja za dojenčke sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi že pri starosti šestih tednov. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca.

Osnovna shema z dvema odmerkoma

Če se cepivo Prevenar 13 uporablja v okviru rutinskega programa cepljenja dojenčkov, lahko pride v poštev tudi shema cepljenja s tremi odmerki po 0,5 ml. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi od starosti 2 mesecev naprej, cepljenje z drugim odmerkom pa 2 meseca po cepljenju s prvim odmerkom. Cepljenje s tretjim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca (glejte poglavje 5.1).

Nedonošenčki (< 37 tednov nosečnosti)

Pri nedonošenčkih priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štiri odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja za dojenčke sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi že pri starosti šestih tednov. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Predhodno necepljeni dojenčki in otroci, stari 7 mesecev ali več

Dojenčki, stari od 7 do 11 mesecev

Dva odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s tretjim odmerkom je priporočljivo v drugem letu življenja.

Otroci, stari od 12 do 23 mesecev

Dva odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma morata miniti vsaj dva meseca (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki, stari od 2 do 17 let

En sam odmerek po 0,5 ml.

Shema cepljenja s cepivom Prevenar 13 za dojenčke in otroke, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar (7-valentno) (serotipi *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F)

Cepivo Prevenar 13 vsebuje istih 7 serotipov kot cepivo Prevenar na isti nosilni beljakovini CRM₁₉₇.

Pri dojenčkih in otrocih, pri katerih se je cepljenje začelo s cepivom Prevenar, se lahko preide na cepivo Prevenar 13 kadarkoli med shemo.

Majhni otroci (12-59 mesecev), ki so bili popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim)
Majhni otroci, ki so popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim), morajo prejeti en 0,5 ml odmerek cepiva Prevenar 13 za sprožitev imunskih odgovorov na 6 dodatnih serotipov. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega) (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let

Otroci, stari od 5 do 17 let, lahko prejmejo enkratni odmerek cepiva Prevenar 13, če so bili predhodno cepljeni z enim ali več odmerki cepiva Prevenar. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega) (glejte poglavje 5.1).

Odrasli, stari 18 let in več, ter starejši

En sam odmerek.

Potreba po ponovnem cepljenju z naslednjim odmerkom cepiva Prevenar 13 ni bila dokazana.

Ne glede na to, ali je bil bolnik predhodno že cepljen proti pnevmokokom, je v primeru priporočljive uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva najprej treba dati cepivo Prevenar 13 (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Posebne populacije

Posamezniki, ki so zaradi osnovnih bolezni lahko nagnjeni k invazivni pnevmokokni bolezni (kot je srpastocelična anemija ali okužba s HIV), vključno z osebami, ki so bile predhodno cepljene z enim ali več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, lahko prejmejo vsaj en odmerek cepiva Prevenar 13 (glejte poglavje 5.1).

Pri posameznikih s presadkom hematopoetskih matičnih celic (HSCT - *haematopoietic stem cell transplant*) priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štirje odmerki cepiva Prevenar 13 po 0,5 ml. Osnovno shemo sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi 3 do 6 mesecev po HSCT. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj 1 mesec. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti 6 mesecev po tretjem odmerku (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno. Pri dojenčkih je najprimernejše mesto injiciranja anterolateralni predel stegna (mišica *vastus lateralis*), pri otrocih in odraslih pa deltoidna mišica nadlakti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali davični toksoid.

Kot pri drugih cepivih je treba tudi cepljenje s cepivom Prevenar 13 odložiti pri osebah, ki imajo hudo akutno vročinsko bolezen. Blažja okužba, na primer prehlad, ni razlog za odložitev cepljenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cepiva Prevenar 13 se ne sme aplicirati intravaskularno.

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki mora biti v takšnem primeru nemudoma na voljo.

S tem cepivom v obliki intramuskularne injekcije ne smemo cepiti posameznikov s trombocitopenijo ali kako drugo motnjo strjevanja krvi, pri kateri je intramuskularno dajanje kontraindicirano. Cepivo se

sme dati subkutano, če je korist cepljenja znatno večja od možnega tveganja (glejte poglavje 5.1).

Cepivo Prevenar 13 ščiti le pred okužbami s serotipi bakterije *Streptococcus pneumoniae*, ki so vključeni v cepivo, ne pa pred okužbami z drugimi mikroorganizmi, ki povzročajo invazivno bolezen, pljučnico ali vnetje srednjega ušesa. Kot velja tudi za druga cepiva, je možno, da cepivo Prevenar 13 pred prevmokoknimi boleznimi ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb. Za najnovejše epidemiološke podatke v vaši državi se posvetujte s pristojno nacionalno organizacijo.

Pri posameznikih z oslABLJENO imunsko odzivnostjo zaradi uporabe imunosupresivnih zdravil, genetske motnje, okužbe z virusom HIV ali drugih vzrokov, je imunski odziv na aktivno imunizacijo lahko zmanjšan.

Podatki o varnosti in imunogenosti za posameznike s srpastocelično anemijo, okužbo s HIV ali presadkom hematopoetskih matičnih celic so omejeni (glejte poglavje 5.1). Podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Prevenar 13 pri posameznikih iz drugih specifičnih skupin imunsko oslABLJENIH posameznikov (npr. z malignimi boleznimi ali nefrotskim sindromom) niso na voljo, zato je treba potrebo po cepljenju pretehtati individualno.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

V kliničnih študijah je cepivo Prevenar 13 izzvalo imunski odziv na vseh trinajst serotipov, ki so vključeni v cepivo. Imunski odziv za serotip 3 po obnovitvenem odmerku ni porasel nad nivo, ki so ga opazili po osnovnem cepljenju dojenčkov; klinični pomen tega opažanja indukcije imunskega spomina serotipa 3 ni znan (glejte poglavje 5.1).

Deleži bolnikov, ki so se odzvali s tvorbo delujočih protiteles (titri OPA \geq 1:8) za serotipe 1, 3 in 5, so bili veliki. Vendar pa so bile geometrične sredine titrov OPA manjše kot tiste proti posameznim preostalim dodatnim serotipom cepiva; klinični pomen tega opažanja za učinkovitost zaščite ni znan (glejte poglavje 5.1).

Omejeni podatki kažejo, da 7-valentno cepivo Prevenar (osnovno cepljenje s tremi odmerki) pri dojenčkih s srpastocelično anemijo sproži sprejemljiv imunski odziv s podobnim varnostnim profilom kot so ga opazili pri skupinah, ki nimajo velikega tveganja (glejte poglavje 5.1).

Pri otrocih, mlajših od 2 let, je treba uporabiti starosti primerno shemo cepljenja s cepivom Prevenar 13 (glejte poglavje 4.2). Uporaba konjugiranega cepiva proti pnevmokokom ne nadomesti uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva pri otrocih, starih \geq 2 leti, s stanji, kot so srpastocelična anemija, asplenija, okužba z virusom HIV, kronične bolezni ali imunska kompromitiranost, zaradi katerih obstaja večje tveganje za invazivno bolezen, ki jo povzroča bakterija *Streptococcus pneumoniae*. Otroci z večjim tveganjem, stari \geq 24 mesecev, morajo prejeti 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo kadarkoli je to potrebno, tudi če so že bili cepljeni s cepivom Prevenar 13. Časovni presledek med cepljenjem s 13-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (Prevenar 13) in 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom mora biti vsaj 8 tednov. Ni podatkov, ki bi kazali, ali uporaba 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva pri otrocih, ki še niso bili cepljeni, ali pri otrocih, ki so že bili cepljeni s cepivom Prevenar 13, povzroči zmanjšano odzivnost na nadaljnje odmerke cepiva Prevenar 13.

Pri osnovnem cepljenju veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkov (rojenih pred ali v 28. tednu nosečnosti), še posebej tistih z respiratorno nezrelostjo v anamnezi, je treba upoštevati možnost pojava apneje in potrebo po 48-urnem do 72-urnem spremljanju pljučne funkcije. Ker je korist cepljenja v tej skupini dojenčkov velika, se cepljenja ne sme izpustiti ali odložiti.

Za serotipe, ki jih vsebuje cepivo, pričakujemo, da bo zaščita pred vnetjem srednjega ušesa manjša kot zaščita pred invazivnimi boleznimi. Ker vnetje srednjega ušesa poleg pnevmokoknih serotipov, ki jih

vsebuje cepivo, povzročajo še številni drugi mikroorganizmi, pričakujemo, da bo zaščita pred vnetjem srednjega ušesa majhna (glejte poglavje 5.1).

Pri sočasni uporabi cepiva Prevenar 13 s cepivom Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) je stopnja vročinskih reakcij podobna kot pri sočasni uporabi cepiva Prevenar (7-valentnega) in cepiva Infanrix hexa (glejte poglavje 4.8). Pri sočasni uporabi cepiva Prevenar 13 s cepivom Infanrix hexa so opazili zvečano stopnjo poročanja konvulzij (z vročino ali brez nje) ter epizod hipotonije in zmanjšane odzivnosti (glejte poglavje 4.8).

Pri otrocih z napadi krčev ali z anamnezo vročinskih krčev in vseh otrocih, ki prejmejo cepivo Prevenar 13 skupaj s cepivom proti oslovskemu kašlju s celimi celicami, je treba uvesti zdravljenje vročine v skladu z nacionalnimi smernicami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Cepivo Prevenar 13 se lahko uporablja skupaj s katerimkoli od naslednjih antigenov, bodisi v obliki monovalentnih ali kombiniranih cepiv: s cepivom proti davici, tetanusu, z acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju ali s cepivom proti oslovskemu kašlju s celimi celicami, s cepivom proti *Haemophilus influenzae* tipa b, z inaktiviranim cepivom proti poliomielitisu, s cepivom proti hepatitisu B (glejte poglavje 4.4 za navodila glede cepiva Infanrix hexa), s cepivom proti meningokokom serološke skupine C, s cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam in rotavirusom.

Otrokom, ki so prejeli ustrezno osnovno cepljenje s cepivom Prevenar 13 (skladno z lokalnimi priporočili), lahko med 12. in 23. mesecem cepivo Prevenar 13 dajemo tudi sočasno s polisaharidnim cepivom proti meningokokom seroloških skupin A, C, W in Y, konjugiranim na tetanusni toksoid.

Podatki iz klinične študije, izvedene v obdobju trženja, ki je ocenjevala vpliv profilaktične uporabe antipiretikov (ibuprofena in paracetamola) na imunski odziv na cepivo Prevenar 13, kažejo, da lahko uporaba paracetamola sočasno ali v istem dnevu kot cepljenje zmanjša imunski odziv na cepivo Prevenar 13 pri cepljenju dojenčkov. Odzivi na obnovitveni odmerek, dan pri 12 mesecih starosti, so bili nespremenjeni. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Podatki o sočasni uporabi z drugimi cepivi trenutno niso na voljo.

Odrasli, stari od 18 do 49 let

Podatki o sočasni uporabi z drugimi cepivi niso na voljo.

Odrasli, stari 50 let in več

Cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s sezonskim trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV - *Trivalent Influenza Vaccine*).

V dveh študijah pri odraslih, starih 50-59 let ter 65 let in več, so dokazali, da cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV). Odzivi na vse tri antigene TIV ob sočasnem dajanju cepiva TIV in cepiva Prevenar 13 so bili primerljivi z odzivi ob dajanju cepiva TIV samega.

Ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva TIV je bil imunski odziv na cepivo Prevenar 13 slabši kot ob samostojnem dajanju cepiva Prevenar 13, vendar ni bilo dolgoročnega vpliva na raven cirkulirajočih protiteles.

V tretji študiji pri odraslih, starih 50-93 let, so dokazali, da cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s sezonskim štirivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (QIV - *Quadrivalent Influenza Vaccine*). Imunski odzivi na vse štiri seve cepiva QIV so bili, ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva QIV, enakovredni odzivom ob samostojnem dajanju cepiva QIV.

Imunski odzivi na cepivo Prevenar 13 so bili, ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva QIV, enakovredni odzivom ob samostojnem dajanju cepiva Prevenar 13. Kot pri sočasni uporabi s trivalentnimi cepivi so bili imunski odzivi na nekatere pnevmokokne serotipe slabši ob sočasnem dajanju obeh cepiv.

Sočasne uporabe z drugimi cepivi niso raziskali.

Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta.

Sočasnega dajanja cepiva Prevenar 13 in 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva niso raziskali. V kliničnih študijah, v katerih so cepivo Prevenar 13 dali 1 leto po 23-valentnem pnevmokoknem polisaharidnem cepivu, so bili imunski odzivi za vse serološke tipe slabši v primerjavi z odzivi ob dajanju cepiva Prevenar 13 posameznikom, ki predhodno niso bili imunizirani s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom. Klinični pomen tega ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi 13-valentnega pnevmokoknega konjugiranega cepiva pri nosečnicah ni. Zato se je treba uporabiti cepiva Prevenar 13 med nosečnostjo izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo pri človeku izloča v mleko.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednega ali posrednega škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Prevenar 13 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar lahko nekateri neželeni učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Analiza stopenj poročanja iz obdobja trženja cepiva kaže na možnost zvečanja tveganja za konvulzije z vročino ali brez nje ter epizode hipotonije in zmanjšane odzivnosti, kadar primerjamo skupino, ki je prejela cepivo Prevenar 13 sočasno s cepivom Infanrix hexa, s skupino, ki je prejela samo cepivo Prevenar 13.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah ali v obdobju trženja (za vse starostne skupine), so v tem poglavju navedeni po organskih sistemih po padajoči pogostnosti in resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Varnost cepiva je bila ocenjena v nadzorovanih kliničnih študijah, v katerih je 4.429 zdravih dojenčkov prejelo 14.267 odmerkov cepiva. Dojenčki so bili ob prejemu prvega odmerka cepiva stari 6 tednov ali več, obnovitveni odmerek pa so prejeli v starosti od 11 do 16 mesecev. V vseh študijah pri dojenčkih so dojenčki cepivo Prevenar 13 prejeli skupaj z rutinskimi otroškimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

Varnost je bila ocenjena tudi pri 354 predhodno necepljenih otrocih (starih od 7 mesecev do 5 let).

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri otrocih, starih od 6 tednov do 5 let, so bili reakcije na mestu cepljenja, vročina, razdražljivost, zmanjšan apetit in podaljšan ali skrajšan čas spanja.

V kliničnih študijah pri otrocih, ki so bili cepljeni pri 2, 3 ali 4 mesecih starosti, so pri sočasni uporabi cepiva Prevenar (7-valentnega) s cepivom Infanrix hexa pogosteje poročali o zvišani telesni temperaturi $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ (28,3 % do 42,3 %) kot pri otrocih, ki so prejeli samo cepivo Infanrix hexa (15,6 % do 23,1 %). Po obnovitvenem odmerku, prejetem pri 12 do 15 mesecih starosti, so o zvišani telesni temperaturi $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ poročali pri 50,0 % otrok, ki so prejeli cepivo Prevenar (7-valentno) skupaj s cepivom Infanrix hexa, v primerjavi s 33,6 % otrok, ki so prejeli samo cepivo Infanrix hexa. Te reakcije so bile večinoma zmerne (temperatura nižja ali enaka $39\text{ }^{\circ}\text{C}$) in prehodne.

Pri otrocih, starejših od 12 mesecev, so med osnovnim cepljenjem s cepivom Prevenar 13 pogosteje poročali o reakcijah na mestu cepljenja kot pri dojenčkih.

Neželeni učinki iz kliničnih študij

V kliničnih študijah je bil varnostni profil cepiva Prevenar 13 podoben kot pri cepivu Prevenar. Naslednji podatki o pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih iz kliničnih študij cepiva Prevenar 13:

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom obraza, dispnejo in bronhospazmom

Bolezni živčevja:

Občasni: konvulzije (vključno z vročinskimi konvulzijami)

Redki: epizoda hipotonije in zmanjšane odzivnosti

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Pogosti: bruhanje, diareja

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj

Občasni: urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: pireksija, razdražljivost, rdečina, zatrdlina/oteklina ali bolečina/občutljivost na mestu cepljenja, somnolenca, motnje spanja;
rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja 2,5 cm-7,0 cm v premeru (po cepljenju z obnovitvenim odmerkom in pri starejših otrocih [starih od 2 leti do 5 let])

Pogosti: pireksija $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$, motena gibljivost na mestu cepljenja (zaradi bolečine), rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja 2,5 cm-7,0 cm v premeru (po shemi cepljenja za dojenčke)

Občasni: rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja $> 7,0\text{ cm}$, jok

Dodatne informacije pri posebnih populacijah:

Apneja pri veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkih (rojenih pred 28. tednom ali v 28. tednu nosečnosti) (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Varnost je bila ocenjena pri 592 otrocih (294 otrok, starih od 5 do 10 let, ki so bili predhodno cepljeni z vsaj enim odmerkom cepiva Prevenar in 298 otrok, starih od 10 do 17 let, ki niso prejeli pnevmokoknega cepiva).

Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, so bili:

Bolezni živčnega sistema:

Pogosti: glavobol

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Pogosti: bruhanje, diareja

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: razdražljivost; rdečina, zatrdlina/oteklina ali bolečina/občutljivost na mestu cepljenja; somnolenca, motnje spanja; občutljivost na mestu cepljenja (vključno z motnjami gibanja)

Pogosti: pireksija

Drugi neželeni učinki, opaženi pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 tednov do 5 let, so lahko prisotni tudi pri tej starostni skupini, vendar jih v tej študiji niso opazili, verjetno zaradi majhne velikosti vzorca.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Pri otrocih in mladostnikih s srpastocelično anemijo, okužbo z virusom HIV ali presadkom hematopoetskih matičnih celic je pogostnost neželenih učinkov podobna, z izjemo glavobola, bruhanja, diareje, pireksije, utrujenosti, artralgijske in mialgijske, ki so bili zelo pogosti.

Odrasli, stari 18 let in več, ter starejši

Varnost je bila ocenjena v 7 kliničnih študijah, v katere je bilo vključenih 91.593 odraslih v starosti od 18 do 101 leta. Cepivo Prevenar 13 so dali 48.806 odraslim; 2.616 (5,4 %), starih od 50 do 64 let, in 45.291 (92,8 %), starih 65 let in več. Ena od sedmih študij je vključevala skupino odraslih (n = 899), starih od 18 do 49 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13 in niso bili predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom. 1.916 odraslih prejemnikov cepiva Prevenar 13 je vsaj 3 leta pred študijskim cepljenjem prejelo 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo, 46.890 pa jih predhodno ni prejelo 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Trend zmanjševanja pogostnosti neželenih učinkov je bil povezan z večjo starostjo; pri odraslih, starejših od 65 let (ne glede na to, ali so bili predhodno že cepljeni proti pnevmokokom), so poročali o manj neželenih učinkih kot pri mlajših odraslih, neželeni učinki pa so se na splošno najpogosteje pojavljali pri najmlajših odraslih, starih od 18 do 29 let.

V celoti so bile kategorije pogostnosti podobne za vse starostne skupine, razen pri bruhanju, ki je bilo zelo pogosto ($\geq 1/10$) pri odraslih, starih od 18 do 49 let, in pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) v vseh drugih starostnih skupinah; pireksija pa je bila zelo pogosta pri odraslih, starih od 18 do 29 let, in pogosta v vseh drugih starostnih skupinah. Huda bolečina/občutljivost na mestu cepljenja in močno omejena sposobnost gibanja roke je bila zelo pogosta pri odraslih, starih od 18 do 39 let, in pogosta v vseh drugih starostnih skupinah.

Neželeni učinki iz kliničnih študij

Poročila o lokalnih reakcijah in sistemskih učinkih so bila po vsakem cepljenju pridobljena dnevno v obdobju 14 dni v 6 kliničnih študijah in v obdobju 7 dni v sedmi klinični študiji. Naslednji podatki o pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih iz kliničnih študij cepiva Prevenar 13 pri odraslih:

Presnovne in prehranske motnje:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Bolezni živčevja:

Zelo pogosti: glavoboli

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: diareja, bruhanje (pri odraslih, starih od 18 do 49 let)

Pogosti: bruhanje (pri odraslih, starih 50 let in več)

Občasni: navzea

Bolezni imunskega sistema:

Občasni: preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom obraza, dispnejo in bronhospazmom

Bolezni kože in podkožja:

Zelo pogosti: izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: mrzlica, utrujenost, rdečina na mestu cepljenja, zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja, bolečina/občutljivost na mestu cepljenja (huda bolečina/občutljivost na mestu cepljenja zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 39 let); omejena sposobnost gibanja roke (močno omejena sposobnost gibanja roke zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 39 let)

Pogosti: pireksija (zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 29 let)

Občasni: limfadenopatija, omejena na mesto cepljenja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Zelo pogosti: artralgiya, mialgiya

V celoti ni bilo pomembnih razlik v pogostnosti neželenih učinkov, če so cepivo Prevenar 13 dali odraslim, ki so bili predhodno cepljeni s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Pogostnost neželenih učinkov pri odraslih z okužbo s HIV je bila podobna, z izjemo pireksije in bruhanja, ki sta bila zelo pogosta, in navzee, ki je bila pogosta.

Pogostnost neželenih učinkov pri odraslih s presadkom hematopoetskih matičnih celic je bila podobna, z izjemo pireksije in bruhanja, ki sta bila zelo pogosta.

Večja pogostnost nekaterih poročanih sistemskih reakcij je bila opažena ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 s trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV) v primerjavi s samostojno danim cepivom TIV (glavobol, mrzlica, izpuščaj, zmanjšan apetit, artralgiya in mialgiya) ali samostojno danim cepivom Prevenar 13 (glavobol, utrujenost, mrzlica, zmanjšan apetit in artralgiya).

Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja cepiva Prevenar 13

Naslednji neželeni učinki veljajo za neželene učinke cepiva Prevenar 13; ker ti učinki izvirajo iz spontanih poročil, pogostnosti ni mogoče določiti in je torej opredeljena kot neznana.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

limfadenopatija (omejena na predel mesta cepljenja)

Bolezni imunskega sistema:

anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno s šokom; angioedem

Bolezni kože in podkožja:

multiformni eritem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

urtikarija na mestu cepljenja, dermatitis na mestu cepljenja, pruritus na mestu cepljenja, rdečica

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih cepiva po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji cepiva. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku cepiva na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje cepiva Prevenar 13 je malo verjetno, saj je cepivo na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi. Vendar pa pri dojenčkih in otrocih obstajajo poročila o prevelikem odmerjanju cepiva Prevenar 13 v smislu dajanja zaporednih odmerkov cepiva v krajšem časovnem obdobju od priporočenega. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, enaki tistim, o katerih so poročali pri uporabi odmerkov v okviru priporočenih pediatričnih shem cepiva Prevenar 13.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti pnevmokoknim infekcijam; oznaka ATC: J07AL02.

Cepivo Prevenar 13 vsebuje istih 7 pnevmokoknih kapsularnih polisaharidov kot cepivo Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) in še 6 dodatnih polisaharidov (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Vsi polisaharidi so konjugirani na nosilno beljakovino CRM₁₉₇.

Breme bolezni

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Na osnovi raziskav razširjenosti serotipov, opravljenih v Evropi pred uvedbo cepiva Prevenar, ocenjujejo, da cepivo Prevenar 13 pokriva od 73 do 100 % (odvisno od države) serotipov, ki povzročajo invazivno pnevmokokno bolezen pri otrocih, mlajših od 5 let. V tej starostni skupini serotipi 1, 3, 5, 6A, 7F in 19A povzročajo od 15,6 % do 59,7 % invazivnih bolezni, odvisno od države, preučevanega časovnega obdobja in uporabe cepiva Prevenar.

Akutno vnetje srednjega ušesa je pogosta otroška bolezen z različnimi vzroki. Bakterije so lahko odgovorne za od 60 do 70 % kliničnih epizod akutnega vnetja srednjega ušesa. *S. pneumoniae* je eden najpogostejših vzrokov bakterijskega akutnega vnetja srednjega ušesa po vsem svetu.

Ocenjujejo, da cepivo Prevenar 13 pokriva več kot 90 % serotipov, ki povzročajo proti protimikrobnim zdravilom odporne invazivne pnevmokokne bolezni.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, je incidenca pnevmokokne bolezni majhna, vendar pa pri tistih s sočasno prisotnimi boleznimi obstaja povečano tveganje obolevnosti in smrtnosti.

Odrasli \geq 18 let in starejši

Pljučnica je najpogostejša klinična slika pnevmokokne bolezni pri odraslih.

Poročana incidenca zunajbolnišnične pljučnice (CAP – *Community-Acquired Pneumonia*) in invazivne pnevmokokne bolezni (IPD – *Invasive Pneumococcal Disease*) se v Evropi razlikuje od države do države, po 50. letu se povečuje s starostjo in je največja pri posameznikih, starih \geq 65 let.

Najpogostejši vzrok CAP je *S. pneumoniae*, ki v razvitih državah povzroči približno 30 % vseh primerov CAP, kjer je potrebna hospitalizacija odraslih bolnikov.

Pljučnica z bakteriemijo (približno 80 % primerov IPD pri odraslih), bakteriemija brez žarišča in meningitis so najpogostejše pojavne oblike IPD pri odraslih. Po podatkih opazovalnih študij po začetku uporabe cepiva Prevenar (vendar pred začetkom uporabe cepiva Prevenar 13) v programih cepljenja otrok, so pnevmokokni serotipi v cepivu Prevenar 13 odgovorni za najmanj 50-76 % (odvisno od države) IPD pri odraslih.

Tveganje za CAP in IPD pri odraslih se poveča tudi v prisotnosti kroničnih osnovnih bolezni, zlasti anatomske ali funkcionalne asplenije, sladkorne bolezni, astme, kronične kardiovaskularne, pulmonalne, ledvične ali jetrne bolezni, največje pa je pri bolnikih z imunosupresijo, kot so bolniki z malignimi hematološkimi boleznimi ali okužbo s HIV.

Klinične študije imunogenosti cepiva Prevenar 13 pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih

Učinkovitosti cepiva Prevenar 13 za zaščito pred IPD niso preučevali. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ocena možne učinkovitosti zaščite pred IPD pri dojenčkih in majhnih otrocih temelji na primerjavi imunskih odzivov na sedem serotipov, ki so skupni cepivoma Prevenar 13 in Prevenar, za katere je bila dokazana učinkovitost zaščite (za učinkovitost cepiva Prevenar (7-valentnega) pri dojenčkih in otrocih glejte spodaj). Ovrednotili so tudi imunske odzive na 6 dodatnih serotipov.

Imunski odzivi po osnovnem cepljenju dojenčkov s tremi odmerki

V številnih evropskih državah in ZDA so opravili klinične študije z različnimi shemami cepljenja, vključno z dvema randomiziranimi študijama enakovrednosti zdravljenja (v Nemčiji so uporabljali osnovno shemo: 2., 3., 4. mesec [006] in v ZDA osnovno shemo: 2., 4., 6. mesec [004]). V teh dveh študijah so primerjali imunske odzive proti pnevmokoku z nizom meril enakovrednosti, med drugim: odstotni delež preskušancev z vrednostjo za antipolisaharidni serotip specifičnih IgG v serumu $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en mesec po osnovnem cepljenju, primerjava geometričnih srednjih koncentracij IgG (geometrična srednja koncentracija (GMC) ELISA); poleg tega so primerjali titre funkcionalnih protiteles (OPA) med preskušanci, ki so prejeli cepivo Prevenar 13, in preskušanci, ki so prejeli cepivo Prevenar. Za šest dodatnih serotipov so te vrednosti primerjali z najmanjšim odzivom med vsemi sedmimi skupnimi serotipi pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Prevenar.

Primerjave enakovrednosti imunskega odziva za študijo 006, ki temeljijo na deležih dojenčkov, ki so dosegli koncentracijo antipolisaharidnih protiteles IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, so prikazane v preglednici 1. Rezultati za študijo 004 so bili podobni. Enakovrednost zdravljenja s cepivom Prevenar 13 (spodnja meja 95 % IZ za razliko v deležu preskušancev z odzivom $0,35 \mu\text{g/ml}$ med skupinami je bila $> -10 \%$) je bila dokazana za vseh 7 skupnih serotipov, razen za serotip 6B v študiji 006, v študiji 004 pa za serotipa 6B in 9V, ki sta le malo zgrešila mejno vrednost. Vseh sedem skupnih serotipov je ustrezalo predhodno določenim merilom enakovrednosti za geometrično srednjo koncentracijo IgG ELISA.

Cepivo Prevenar 13 je za sedem skupnih serotipov izzvalo primerljive, čeprav nekoliko manjše vrednosti protiteles kot cepivo Prevenar. Klinični pomen teh razlik ni znan.

Enakovrednost zdravljenja je bila dokazana za 6 dodatnih serotipov na osnovi deleža dojenčkov, ki so dosegli koncentracijo protiteles $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, in primerjave geometričnih srednjih koncentracij IgG ELISA v študiji 006 in za 5 od 6 serotipov, z izjemo serotipa 3, v študiji 004. Za serotip 3 sta bila odstotka prejemnikov cepiva Prevenar 13 s serumsko koncentracijo IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (študija 006) in 63,5 % (študija 004).

Preglednica 1: Primerjava deleža preskušancev s koncentracijo pnevmokoknih polisaharidnih protiteles IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ po tretjem odmerku sheme cepljenja dojenčkov – študija 006			
Serotipi	Prevenar 13 % (n = 282-285)	7-valentni Prevenar % (n = 277-279)	Razlika (95 % IZ)
Serotipi 7-valentnega cepiva Prevenar			
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)
Dodatni serotipi v cepivu 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)

* Serotip v cepivu Prevenar z najmanjšim deležem odziva v študiji 006 je bil 6B (87,1 %).

Cepivo Prevenar 13 je izzvalo tvorbo funkcionalnih protiteles proti vsem 13 serotipom cepiva v študijah 004 in 006. Za 7 skupnih serotipov niso ugotovili razlik med skupinami, kar se tiče deleža preskušancev s titri OPA $\geq 1:8$. Za vsakega od 7 skupnih serotipov je > 96 % prejemnikov cepiva Prevenar 13 v študiji 006 in > 90 % prejemnikov cepiva Prevenar 13 v študiji 004 doseglo titre OPA $\geq 1:8$ en mesec po osnovnem cepljenju.

Za vsakega od 6 dodatnih serotipov je cepivo Prevenar 13 izzvalo titre OPA $\geq 1:8$ en mesec po osnovnem cepljenju v študijah 004/006 v 91,4 % do 100 %. Geometrične sredine titrov funkcionalnih protiteles (OPA) za serotipe 1, 3 in 5 so bile manjše kot titri posameznih drugih dodatnih serotipov; klinični pomen tega opažanja na učinkovitost zaščite ni znan.

Imunski odzivi po osnovnem cepljenju dojenčkov z dvema odmerkoma

Imunogenost po cepljenju z dvema odmerkoma pri dojenčkih so dokumentirali v štirih študijah. Delež dojenčkov s koncentracijo pnevmokoknih antikapsularnih polisaharidnih IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en mesec po drugem odmerku se je gibal med 79,6 % in 98,5 % pri 11 od 13 serotipov cepiva. Manjši delež dojenčkov je dosegel ta prag koncentracije protiteles za serotip 6B (27,9 % do 57,3 %) in 23F (55,8 % do 68,1 %) v vseh študijah, v katerih so uporabili 2, 4-mesečno shemo cepljenja, v primerjavi z 58,4 % za serotip 6B in 68,6 % za 23F v študiji, v kateri so uporabili 3, 5-mesečno shemo cepljenja. Po obnovitvenem odmerku so imeli vsi serotipi cepiva, tudi 6B in 23F, imunske odzive skladne z ustreznim osnovnim cepljenjem z dvema odmerkoma. V britanski študiji so bili odzivi funkcionalnih protiteles (OPA) primerljivi pri vseh serotipih, tudi 6B in 23F, v skupini, ki je prejela cepivo Prevenar, in skupini, ki je prejela cepivo Prevenar 13, po osnovni shemi pri dveh in štirih mesecih starosti in po obnovitvenem odmerku pri 12 mesecih starosti. Pri prejemnikih cepiva Prevenar 13 je bil delež preskušancev s titri OPA $\geq 1:8$ vsaj 87 % po shemi cepljenja dojenčkov in vsaj 93 % po obnovitvenem

odmerku. Geometrične sredine titrov OPA za serotipe 1, 3 in 5 so bile manjše kot titri posameznih drugih dodatnih serotipov; klinični pomen tega opažanja ni znan.

Odzivi na obnovitveni odmerek po osnovnem cepljenju dojenčkov z dvema odmerkoma in s tremi odmerki

Po obnovitvenem odmerku so se koncentracije protiteles zvečale v primerjavi z vrednostmi pred obnovitvenim odmerkom za vseh 13 serotipov. Koncentracije protiteles po obnovitvenem odmerku so bile pri 12 serotipih večje kot po shemi osnovnega cepljenja za dojenčke. Ta opažanja so v skladu z ustreznim osnovnim cepljenjem (indukcija imunološkega spomina). Imunski odziv za serotip 3 po obnovitvenem odmerku ni dosegel nivoja, ki so ga opažali po osnovni shemi cepljenja dojenčkov; klinični pomen tega opažanja glede indukcije imunskega spomina za serotip 3 ni znan.

Odzivi protiteles na obnovitvene odmerke po osnovnem cepljenju z dvema ali tremi odmerki za dojenčke so bili primerljivi pri vseh 13 serotipih cepiva.

Pri otrocih, starih od 7 mesecev do 5 let, starosti primerne imunizacijske sheme za dohitevanje (opisane v poglavju 4.2) povzročijo ravni odzivov antikapsularnih polisaharidnih protiteles IgG na vsakega od 13 serotipov, ki so vsaj primerljive s tistimi, ki jih dosežemo po osnovnem cepljenju dojenčkov s tremi odmerki.

Trajanje prisotnosti protiteles in imunološki spomin so ocenjevali v študiji pri zdravih otrocih, ki so prejeli enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 najmanj 2 leti po tem, ko so bili predhodno imunizirani bodisi s 4 odmerki cepiva Prevenar bodisi 3 odmerki cepiva Prevenar za otroke, čemur je sledilo dajanje cepiva Prevenar 13 pri starosti 12 mesecev, bodisi s 4 odmerki cepiva Prevenar 13.

Enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 je pri otrocih v starosti približno 3,4 leta, ne glede na predhodna cepljenja s cepivom Prevenar ali Prevenar 13, povzročil močan odziv protiteles tako za 7 skupnih serotipov kot za 6 dodatnih serotipov pri cepivu Prevenar 13.

Od uvedbe 7-valentnega cepiva Prevenar v letu 2000 podatki iz spremljanja poteka pnevmokokne bolezni niso pokazali, da bi imunost, povzročena s cepivom Prevenar v otroštvu, s časom pojemala.

Nedonošenčki

Varnost in imunogenost cepiva Prevenar 13, uporabljenega pri 2, 3, 4 in 12 mesecih, so ocenili pri približno 100 nedonošenčkih (povprečna ocenjena gestacijska starost 31 tednov, razpon od 26 do 36 tednov) in ju primerjali s približno 100 donošenčki (povprečna ocenjena gestacijska starost 39 tednov, razpon od 37 do 42 tednov).

Imunske odzive nedonošenčkov in donošenčkov so primerjali z deležem preskušancev, ki so dosegli koncentracijo protiteles IgG, ki se vežejo na pnevmokokne polisaharide, ki je $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 mesec po shemi za dojenčke; to je pristop, ki je bil za primerjavo imunogenosti cepiva Prevenar 13 in cepiva Prevenar uporabljen skladno s priporočili SZO.

En mesec po shemi za dojenčke jih je več kot 85 % doseglo koncentracijo protiteles IgG, ki se vežejo na pnevmokokne polisaharide, ki je $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, razen za serotipe 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) in 6B (72,7 %) v skupini z nedonošenčki. Pri teh 3 serotipih je bil delež nedonošenčkov z odzivom pomembno manjši kot pri donošenčkih. Približno en mesec po pediatričnem odmerku je bil delež preskušancev v vsaki skupini, ki je dosegla enak prag za koncentracijo protiteles, $> 97 \%$, razen za serotip 3 (71 % pri nedonošenčkih in 79 % pri donošenčkih). Ni znano, ali pri nedonošenčkih pride do indukcije imunološkega spomina za vse serotipe. Na splošno so bile za serotip značilne ravni IgG GMC pri nedonošenčkih nižje kot pri donošenčkih.

Po shemi za dojenčke so bile ravni OPA GMT pri nedonošenčkih podobne kot pri donošenčkih, razen za serotip 5, kjer je bila raven pri nedonošenčkih nižja. Po pediatričnem odmerku so bile ravni OPA GMT v primerjavi z ravnmi po shemi za dojenčke podobne ali nižje za 4 serotipe (4, 14, 18C in 19F)

in statistično pomembno višje za 6 od 13 serotipov (1, 3, 5, 7F, 9V in 19A) pri nedonošenčkih v primerjavi z 10 od 13 serotipov (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A in 23F) pri donošenčkih.

Otroci (12-59 mesecev), ki so bili popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim)

Po dajanju enkratnega odmerka cepiva Prevenar 13 otrokom (v starosti od 12 do 59 mesecev), ki veljajo za popolnoma imunizirane s cepivom Prevenar (7-valentnim) (osnovna shema z bodisi 2 bodisi 3 odmerki ter obnovitveni odmerki), je delež, pri katerem je prišlo do ravni IgG v serumu $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ in titrov OPA $\geq 1:8$, znašal najmanj 90 %. Vendar pa je pri 3 (serotipi 1, 5 in 6A) izmed 6 dodatnih serotipov prišlo do nižje ravni IgG GMC in OPA GMT v primerjavi z otroki, pri katerih je bilo opravljeno najmanj eno predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13. Klinični pomen nižjih ravni GMC in GMT zaenkrat ni znan.

Necepljeni otroci (12-23 mesecev)

Študije pri necepljenih otrocih (v starosti od 12 do 23 mesecev) s cepivom Prevenar (7-valentnim) so pokazale, da sta bila za to, da bi dosegli koncentracije IgG v serumu za 6B in 23F, podobne tistim, ki so bile izzvane s tremi odmerki za dojenčke, potrebna dva odmerka.

Otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let

V odprti študiji, v kateri je sodelovalo 592 zdravih otrok in mladostnikov, vključno s tistimi z astmo (17,4 %), za katere velja, da so nagnjeni k pnevmokoknim okužbam, je cepivo Prevenar 13 izzvalo imunski odziv na vseh 13 serotipov. Enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 so dali otrokom, starim od 5 do 10 let, ki so bili predhodno cepljeni z vsaj enim odmerkom cepiva Prevenar, in otrokom ter mladostnikom, starim od 10 do 17 let, ki niso nikoli prejeli pnevmokoknega cepiva.

Pri obeh skupinah, otrocih, starih od 5 do 10 let, in pri mladostnikih, starih od 10 do 17 let, je bil imunski odziv (merjen s serumskimi IgG) na cepivo Prevenar 13 enakovreden odzivu na cepivo Prevenar, kar se tiče 7 skupnih serotipov, ter enakovreden odzivu na cepivo Prevenar 13 po četrtem odmerku pri dojenčkih, cepljenih pri 2, 4, 6 ter 12-15 mesecih, kar se tiče 6 dodatnih serotipov.

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let, so bile ravni GMT OPA en mesec po cepljenju enakovredne ravnem GMT OPA v starostni skupini 5-10 let za 12 od 13 serotipov (razen serotipa 3).

Imunski odzivi po subkutanem cepljenju

Subkutano cepljenje s cepivom Prevenar 13 so ocenjevali v neprimerjalni študiji pri 185 zdravih japonskih dojenčkih in otrocih, ki so prejeli po 4 odmerke pri 2, 4, 6 in 12-15 mesecih starosti. Študija je pokazala, da sta bili varnost in imunogenost na splošno primerljivi z opažanji v študijah intramuskularne uporabe cepiva.

Učinkovitost cepiva Prevenar 13

Invazivna pnevmokokna bolezen

Podatki, ki jih je objavila ustanova Public Health England, so pokazali, da so v Angliji in Walesu štiri leta po uvedbi cepiva Prevenar z osnovno shemo z dvema odmerkoma za dojenčke ter obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja in 94 % privzemom cepiva ugotovili 98 % (95 % IZ, 95-99) zmanjšanje boleznih, ki jo povzročata 7 serotipov cepiva. Nato se je 4 leta po prehodu na cepivo Prevenar 13 incidenca IPD, ki jo povzročata 7 serotipov v cepivu Prevenar, dodatno zmanjšala od 76 % pri otrocih, mlajših od 2 let, do 91 % pri otrocih, starih od 5 do 14 let. V preglednici 2 so po starostnih skupinah prikazana za serotip specifična zmanjšanja za vsakega od 5 dodatnih serotipov v cepivu Prevenar 13 (primerov IPD zaradi serotipa 5 niso ugotovili), ki so pri otrocih, mlajših od 5 let, znašala od 68 % (serotip 3) do 100 % (serotip 6A). Pomembna zmanjšanja incidence so ugotovili tudi pri starejših skupinah, ki niso bile cepljene s cepivom Prevenar 13 (posredni učinek).

Preglednica 2: Število primerov in zmanjšanje incidence IPD za vsak serotip v obdobju 2013/14 v primerjavi z obdobjem 2008/09-2009/10 (2008/10) po starosti v Angliji in Walesu									
	Stari < 5 let			Stari od 5 do 64 let			Stari ≥ 65 let		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)
Dodatni serotipi, ki jih vsebuje cepivo 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 %)**
[§] Popravljen za delež serotipiziranih vzorcev, manjkajočo starost, imenovalec, primerjan z obdobjem 2009/10, in trend skupne IPD do obdobja 2009/10 (pozneje popravek trenda ni bil uporabljen). [*] 95 % IZ, ki izhaja iz Poissonovega intervala na podlagi nadrazpršenosti 2,1, ki so jo opazili pri modeliranju vseh podatkov o IPD iz obdobja 2000–06 pred uporabo cepiva Prevenar. ^{**} p < 0,005 z upoštevanjem 6A, kjer je p = 0,002.									

Vnetje srednjega ušesa

V objavljeni študiji, ki so jo opravili v Izraelu, so v sistemu aktivnega spremljanja populacije dokumentirali učinek cepiva Prevenar 13 z osnovno shemo z dvema odmerkoma ter obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja na vnetje srednjega ušesa s kultiviranjem tekočine srednjega ušesa po timpanocentezi pri izraelskih otrocih z vnetjem srednjega ušesa, mlajših od 2 let.

Po uvedbi cepiva Prevenar in pozneje cepiva Prevenar 13 so ugotovili zmanjšanje incidence z 2,1 na 0,1 primera na 1.000 otrok (95 %) za serotipe cepiva Prevenar in serotip 6A ter zmanjšanje incidence z 0,9 na 0,1 primera na 1.000 otrok (89 %) za dodatne serotipe 1, 3, 5, 7F in 19A, ki jih vsebuje cepivo Prevenar 13. Letna celokupna incidenca vnetja srednjega ušesa zaradi pnevmokokov se je med julijem 2004 (pred uvedbo cepiva Prevenar) in junijem 2013 (po uvedbi cepiva Prevenar 13) zmanjšala z 9,6 na 2,1 primera na 1.000 otrok (78 %).

Pljučnica

V multicentrični opazovalni študiji v Franciji, v kateri so primerjali obdobje pred in po prehodu s cepiva Prevenar na cepivo Prevenar 13, so na oddelkih za nujno pomoč ugotovili 16 % (z 2.060 na 1.725 primerov) zmanjšanje vseh primerov CAP pri otrocih, starih od 1 meseca do 15 let.

Zmanjšanje je bilo 53 % (s 167 na 79 primerov) (p < 0,001) za primere CAP s pleuralnim izlivom in 63 % (s 64 na 24 primerov) (p < 0,001) za mikrobiološko potrjene primere CAP zaradi pnevmokokov. V drugem letu po uvedbi cepiva Prevenar 13 se je skupno število primerov CAP zaradi 6 dodatnih serotipov v cepivu Prevenar 13 zmanjšalo s 27 na 7 izolatov (74 %).

Zmanjšanje primerov pljučnice iz vseh vzrokov je bilo najizrazitejše pri mlajših cepljenih starostnih skupinah, kjer je zmanjšanje znašalo 31,8 % (s 757 na 516 primerov) pri starostni skupini, mlajši od 2 let, in 16,6 % (z 833 na 695 primerov) pri starostni skupini, stari od 2 do 5 let. Incidenca pri starejših, večinoma necepljenih otrocih (starejši od 5 let), se v času trajanja študije ni spremenila.

V potekajočem sistemu spremljanja (od 2004 do 2013) v južnem Izraelu z namenom dokumentiranja učinka cepiva Prevenar in nato cepiva Prevenar 13 z osnovno shemo z dvema odmerkoma ter

obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja na CAP pri otrocih, mlajših od 5 let, so po uvedbi cepiva Prevenar 13 ugotovili zmanjšanje ambulantnih obiskov za 68 % (95 % IZ 73; 61) in hospitalizacij zaradi alveolarne CAP za 32 % (95 % IZ 39; 22) v primerjavi z obdobjem pred uvedbo cepiva Prevenar.

Vpliv na nosilstvo v nosnožrelnem prostoru

V nadzorni študiji pri otrocih z akutnim vnetjem srednjega ušesa v Franciji so ocenjevali spremembe v nosilstvu pnevmokoknih serotipov v nosnožrelnem prostoru po začetku uporabe cepiva Prevenar (7-valentnega) in nato še cepiva Prevenar 13. Cepivo Prevenar 13 je v primerjavi s cepivom Prevenar pomembno zmanjšalo nosilstvo v nosnožrelnem prostoru za 6 dodatnih serotipov (in serotip 6C) v celoti ter za posamezne serotipe 6C, 7F, 19A. Zmanjšanje nosilstva so opazili tudi za serotip 3 (2,5 % v primerjavi z 1,1 %; $p = 0,1$). Nosilstva za serotipa 1 in 5 niso opazili.

Vpliv cepljenja s konjugiranim pnevmokoknim cepivom na nosilstvo v nosnožrelnem prostoru so raziskovali v Izraelu v randomizirani, dvojno slepi študiji, v kateri so dojenčki pri starosti 2, 4, 6 in 12 mesecev prejeli bodisi cepivo Prevenar 13 bodisi cepivo Prevenar (7-valentno). Cepivo Prevenar 13 je v primerjavi s cepivom Prevenar pomembno zmanjšalo na novo ugotovljeno naselitev nosnožrelnega prostora za 6 dodatnih serotipov (in serotip 6C) v celoti ter za posamezne serotipe 1, 6A, 6C, 7F, 19A. Za serotip 3 niso opazili zmanjšanja, pri serotipu 5 pa je bila kolonizacija preveč redka, da bi lahko ocenili vpliv. Za 6 od preostalih 7 skupnih serotipov so opazili podobno naselitev nosnožrelnega prostora pri obeh cepivih; za serotip 19F pa so opazili pomembno zmanjšanje.

V tej študiji so dokumentirali zmanjšanja *S. pneumoniae* serotipov 19A, 19F in 6A, ki niso bili dovzetni za številne antibiotike. Zmanjšanja so znašala od 34 % do 62 %, odvisno od serotipa in antibiotika.

Učinkovitost zaščite dojenčkov in otrok s cepivom Prevenar (7-valentno cepivo)

Učinkovitost 7-valentnega cepiva Prevenar so ovrednotili z dvema večjima kliničnima študijama – s severnokaliifornijsko študijo Northern California Kaiser Permanente (NCKP) in finsko študijo vnetja srednjega ušesa (FinOM). Obe študiji sta bili randomizirani, dvojno slepi študiji z aktivnimi kontrolami, v katerih so bili dojenčki randomizirani, da bodo pri 2, 4, 6 in 12-15 mesecih starosti v zaporedju štirih odmerkov prejeli bodisi cepivo Prevenar bodisi kontrolno cepivo (NCKP, cepivo proti meningokokom serološke skupine C, konjugirano s CRM [MnCC]; FinOM, cepivo proti hepatitisu B). Rezultati učinkovitosti iz teh študij (za invazivno pnevmokokno bolezen, pljučnico in akutno vnetje srednjega ušesa) so predstavljeni spodaj (preglednica 3).

Preglednica 3: Povzetek učinkovitosti 7-valentnega cepiva Prevenar¹			
Test	n	UC²	95 % IZ
NCKP: invazivne pnevmokokne bolezni, povzročene s serotipom, ki ga vsebuje cepivo ³	30.258	97 %	85, 100
NCKP: klinična pljučnica z nenormalnim rentgenogramom prsnega koša	23.746	35 %	4, 56
NCKP: akutno vnetje srednjega ušesa ⁴	23.746		
Vse epizode		7 %	4, 10
Ponavljajoča se akutna vnetja srednjega ušesa (3 epizode v 6 mesecih ali 4 epizode v 1 letu)		9 %	3, 15
Ponavljajoča se akutna vnetja srednjega ušesa (5 epizod v 6 mesecih ali 6 epizod v 1 letu)		23 %	7, 36
Vstavev timpanične cevke		20 %	2, 35
FinOM: akutno vnetje srednjega ušesa	1.662		
Vse epizode		6 %	-4, 16
Vsa pnevmokokna akutna vnetja srednjega ušesa		34 %	21, 45
Akutno vnetje srednjega ušesa, povzročeno s serotipom, ki ga vsebuje cepivo		57 %	44, 67

¹Po protokolu
²Učinkovitost cepiva
³Od oktobra 1995 do 20. aprila 1999
⁴Od oktobra 1995 do 30. aprila 1998

Učinkovitost (7-valentnega) cepiva Prevenar

Učinkovitost (neposredni in posredni učinek) 7-valentnega cepiva Prevenar proti pnevmokoknim boleznim so vrednotili v programih osnovnega cepljenja dojenčkov s tremi odmerki in z dvema odmerkoma, v obeh primerih z obnovitvenim odmerkom (preglednica 4). Zaradi razširjene uporabe cepiva Prevenar se je incidenca invazivnih pnevmokoknih bolezni dosledno in znatno zmanjšala.

Z metodo presejanja so učinkovitost, specifično za serotip, za 2 odmerka do starosti 1 leta v Veliki Britaniji ocenili na 66 % (-29, 91 %) oziroma 100 % (25, 100 %) za serotip 6B oziroma 23F.

Preglednica 4: Povzetek učinkovitosti 7-valentnega cepiva Prevenar proti invazivnim pnevmokoknim boleznim			
Država (leto uvedbe)	Priporočena shema	Zmanjšanje bolezni, %	95 % IZ
VB (Anglija & Wales) ¹ (2006)	2., 4., + 13. mesec	<u>Serotipi cepiva:</u> dva odmerka pred dopolnjeno starostjo 1 leta: 85 %	49, 95 %
ZDA (2000)	2., 4., 6., +12.-15. mesec	Serotipi cepiva: 98 % Vsi serotipi: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Otroci < 5 ²			
Osebe ≥ 65 ³		Serotipi cepiva: 76 % Vsi serotipi: 38 %	NA NA
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2., 4., + 12. mesec	Vsi serotipi: 73 % <u>Serotipi cepiva:</u> shema cepljenja dojenčkov z 2 odmerkoma: 99 % dokončana shema: 100 %	NA 92, 100 % 82, 100 %
¹ Otroci, mlajši od 2 let. Izračunana učinkovitost cepiva v juniju 2008 (Broomova metoda). ² Podatki iz leta 2005. ³ Podatki iz leta 2004. ⁴ Otroci, mlajši od 5 let. Januar 2005 do december 2007. Celotna učinkovitost za rutinsko shemo 2+1 še ni na voljo. NA = podatki niso na voljo.			

Akutno vnetje srednjega ušesa

Učinkovitost cepiva Prevenar v shemi 3+1 so po njegovi uvedbi v nacionalni program cepljenja opazili tudi proti akutnemu vnetju srednjega ušesa in pljučnici. V retrospektivnem vrednotenju velike baze podatkov ameriške zavarovalnice so se pri otrocih, mlajših od 2 let, obiski zaradi akutnega vnetja srednjega ušesa zmanjšali za 42,7 % (95 % IZ, 42,4-43,1 %), število receptov za akutno vnetje srednjega ušesa pa za 41,9 % v primerjavi z izhodiščem pred odobritvijo cepiva (2004 proti 1997-99). V podobni analizi so se sprejemi na zdravljenje v bolnišnico zaradi pljučnice ne glede na vzrok zmanjšali za 52,4 %, ambulantni pregledi pa za 41,1 %. Za tiste dogodke, ki so bili posebej identificirani kot pnevmokokna pljučnica, so se pri otrocih, mlajših od 2 let, hospitalizacije in ambulantni obiski zmanjšali za 57,6 % oziroma 46,9 % v primerjavi z izhodiščem pred odobritvijo cepiva (2004 proti 1997-99). Medtem ko iz tovrstnih opazovalnih analiz ne moremo sklepati na neposreden vzrok in posledico, te ugotovitve kažejo, da ima cepivo Prevenar pri ciljni populaciji pomembno vlogo pri zmanjševanju bremena bolezni sluznic (akutno vnetje srednjega ušesa in pljučnica).

Študija učinkovitosti pri odraslih, starih 65 let in več

Učinkovitost proti CAP in IPD, povzročenima z vrsto, prisotno v cepivu (VT – vaccine-type), so

ocenili v obsežni, randomizirani, dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji (CAPiTA - *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) na Nizozemskem. Eno cepljenje s cepivom Prevenar 13 ali placebom v razmerju randomizacije 1:1 je prejelo 84.496 preskušancev, starih 65 let in več.

V študijo CAPiTA so bili vključeni prostovoljci, stari 65 let in več, katerih demografske in zdravstvene značilnosti se lahko razlikujejo od tistih, ki se želijo cepiti.

Prvo epizodo pljučnice, ki je zahtevala hospitalizacijo in je bila potrjena z rentgenskim slikanjem prsnega koša, so odkrili pri približno 2 % te populacije (n = 1.814 preskušancev), od katerih je v populaciji po protokolu in v modificirani populaciji, ki jo nameravamo zdraviti (mITT – *modified intent to treat*), 329 preskušancev imelo potrjeno pnevmokokno CAP, 182 oseb pa potrjeno CAP zaradi VT-pnevmokoka.

Učinkovitost je bila dokazana za primarni in sekundarna opazovana dogodka v populaciji po protokolu (preglednica 5).

Preglednica 5: Učinkovitost cepiva (UC) za primarni in sekundarna opazovana dogodka v študiji CAPiTA (populacija po protokolu)					
Opazovani dogodek učinkovitosti	Primeri			UC (%) (95,2 % IZ)	Vrednost p
	Skupaj	Skupina s cepivom Prevenar 13	Skupina s placebom		
<i>Primarni opazovani dogodek</i>					
Prva epizoda potrjene VT-pnevmokokne CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Sekundarna opazovana dogodka</i>					
Prva epizoda potrjene NB/NI¹ VT-pnevmokokne CAP	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Prva epizoda VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – nebakteriemijska/neinvazivna ² VT-IPD – invazivna pnevmokokna bolezen, povzročena z VT					

Učinkovitost zaščite proti prvi epizodi VT-pnevmokokne CAP, NB/NI VT-pnevmokokne CAP in VT-IPD je trajala ves čas 4-letne študije.

Študija ni bila načrtovana za dokaz učinkovitosti pri podskupinah, število vključenih, starih 85 let in več, pa ni bilo zadostno, da bi dokazali učinkovitost pri tej starostni skupini.

S *post-hoc* analizo so ocenili naslednje javnozdravstvene izide glede klinične CAP (kot so jo opredelili v študiji CAPiTA in na podlagi kliničnih ugotovitev, ne glede na radiološki infiltrat ali potrditev vzroka): učinkovitost cepiva (UC), zmanjšanje incidence (IRR – *incidence rate reduction*) in število ljudi, ki jih je treba cepiti (NNV – *number needed to vaccinate*) (preglednica 6).

IRR, ki ga imenujemo tudi incidenca bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s cepljenjem, je število primerov bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s cepljenjem, na 100.000 oseb-let opazovanja (PYO – *person-years of observation*).

V preglednici 6 je NNV merilo števila ljudi, ki jih je treba cepiti, da preprečimo en primer klinične CAP.

Preglednica 6: Učinkovitost cepiva (UC) proti klinični CAP*							
	Epizode		Učinkovitost cepiva ¹ v % (95 % IZ) (1-stranska vrednost p)	Incidenca na 100.000 oseb-let opazovanja (PYO)		Zmanjšanje incidence ² (95 % IZ)	Število ljudi, ki jih je treba cepiti ³
	Cepivo Prevenar 13	Placebo		Cepivo Prevenar 13	Placebo		
Analiza vseh epizod	1.375	1.495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza prve epizode	1.126	1.214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Bolniki z vsaj 2 od naslednjega: kašelj, gnojen sputum, telesna temperatura > 38 °C ali < 36,1 °C; pljučnica (ugotovljena z avskultacijo); levkocitoza; vrednost C-reaktivnega proteina > 3-kratnik zgornje meje normale; hipoksemija s parcialnim tlakom kisika < 60 mmHg pri dihanju sobnega zraka.
¹ Za izračun UC so uporabili Poissonov model regresije z naključnimi učinki.
² Na 100.000 oseb-let opazovanja. IRR so izračunali kot incidenco v skupini s placebom, od katere so odšteli incidenco v skupini s cepivom, in je matematično enakovredna UC, pomnoženi z incidenco v skupini s placebom.
³ Na podlagi 5-letnega trajanja zaščite. NNV ne izraža stopnje, temveč število primerov, preprečenih pri danem številu cepljenih oseb. Poleg tega NNV vključuje tudi dolžino preskušanja ali trajanje zaščite in se izračuna kot 1, deljeno z zmnožkom IRR in trajanjem zaščite (ali dolžino preskušanja) (= 1/(IRR × trajanje).

Študije imunogenosti pri odraslih, starih 18 let in več, ter starejših

Prag koncentracije serotipno specifičnih pnevmokoknih polisaharidnih protiteles IgG, povezan z zaščito, pri odraslih ni bil določen. Pri vseh ključnih kliničnih preskušanjih je bila serotipno specifična opsonofagocitotna analiza (OPA) uporabljena kot nadomestek za oceno morebitne učinkovitosti proti invazivni pnevmokokni bolezni in pljučnici. Izračunane so bile geometrične sredine titrov (GMT) OPA, izmerjene 1 mesec po vsakem cepljenju. Titri OPA so izraženi kot recipročna vrednost največje razredčitve seruma, ki zmanjša preživetje pnevmokokov za najmanj 50 %.

Ključna preskušanja pri cepivu Prevenar 13 so bila načrtovana z namenom, da bi pokazali, da so odzivi funkcionalnih protiteles OPA za 13 serotipov enakovredni, za nekatere serotipe pa boljši kot pri 12 serotipih, ki so skupni cepivu Prevenar 13 ter odobrenemu 23-valentnemu pnevmokoknemu polisaharidnemu cepivu [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] 1 mesec po cepljenju. Odziv na serotip 6A, ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, so ocenjevali z izkazovanjem 4-kratnega povečanja specifičnega titra OPA nad predimunizacijskimi koncentracijami.

V Evropi in ZDA so izvedli 5 kliničnih študij, s katerimi so ocenjevali imunogenost cepiva Prevenar 13 pri različnih starostnih skupinah v starosti od 18 do 95 let. Iz kliničnih študij s cepivom Prevenar 13 so trenutno na voljo podatki o imunogenosti pri odraslih, starih 18 let in več, vključno z odraslimi, starimi 65 let in več, ki so bili predhodno cepljeni z enim ali z več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, 5 let pred vključitvijo v študijo. V vsaki študiji so sodelovali zdravi odrasli in imunokompetentni odrasli s stabilnimi osnovnimi boleznimi, za katere je znano, da pri posameznikih povzročijo nagnjenost k pnevmokokni okužbi (npr. kronična srčnožilna bolezen, kronična pljučna bolezen, vključno z astmo, bolezen ledvic in sladkorna bolezen, kronična bolezen jeter, vključno z alkoholno boleznijo jeter), in odrasli z dejavniki tveganja, kot sta na primer kajenje in zloraba alkohola.

Imunogenost in varnost cepiva Prevenar 13 so dokazali pri odraslih, starih 18 let in več, vključno s tistimi, ki so bili predhodno cepljeni s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Odrasli, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom
V preskušanju, ki je potekalo po načelu neposredne primerjave in je bilo izvedeno pri odraslih osebah, starih od 60 do 64 let, so posamezniki prejeli en sam odmerek bodisi cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. V isti študiji sta druga skupina odraslih v starosti od 50 do 59 let in tretja skupina odraslih v starosti od 18 do 49 let prejeli en sam odmerek cepiva Prevenar 13.

V preglednici 7 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po prejemu odmerka pri 60 do 64 let starih osebah, ki so prejele bodisi en sam odmerek cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, in pri 50 do 59 let starih osebah, ki so prejele en sam odmerek cepiva Prevenar 13.

Preglednica 7: GMT OPA pri odraslih, starih 60 do 64 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13 ali 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPSV23) in pri odraslih, starih 50 do 59 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 v	
	50-59 let	60-64 let	60-64 let	50-59 let v primerjavi		primerjavi s PPSV23,	
	n = 350-384	n = 359-404	n = 367-402	s 60-64 let		60-64 let	
Serotip	GMT	GMT	GMT	GMR	(95 % IZ)	GMR	(95 % IZ)
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	2.833	2.062	1.295	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 [†]	4.328	2.593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3.212	1.984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1.520	1.120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1.726	1.164	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	1.939	1.726	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 Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.
^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.
^c Za serotip 6A[†], ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, je bil statistično pomembno večji odziv definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 2.

Pri odraslih, starih 60 do 64 let, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov OPA po uporabi cepiva Prevenar 13 enakovredne vrednostim geometričnih sredin titrov OPA, ki jih je povzročilo 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo pri 12 serotipih, ki so skupni obema cepivoma. Za 9 serotipov so, kar zadeva titre OPA, pokazali, da so bili statistično pomembno večji pri prejemnikih cepiva Prevenar 13.

Pri odraslih, starih 50 do 59 let, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov OPA pri vseh 13 serotipih pri cepivu Prevenar 13 enakovredne odzivom na cepivo Prevenar 13 pri odraslih, starih 60 do 64 let. Pri 9 serotipih so bili imunski odzivi sorazmerni s starostjo, pri tem pa je pri odraslih v starostni skupini 50 do 59 let prišlo do statistično pomembno večjih odzivov kot pri odraslih, starih 60 do 64 let.

Pri vseh odraslih, starih ≥ 50 let, ki so prejeli en sam odmerek cepiva Prevenar 13, so bili titri OPA na serotip 6A statistično pomembno večji kot pri odraslih, starih ≥ 60 let, ki so prejeli en sam odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni:

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari 50-59 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 45	20 do 1.234
Odrasli, stari 60-64 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 37	19 do 733

V preglednici 8 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po prejemu enkratnega odmerka cepiva Prevenar 13 pri 18 do 49 let starih osebah ter 60 do 64 let starih osebah.

Preglednica 8: GMT OPA pri odraslih, starih 18-49 let in 60-64 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13^{a,b}				
	18-49 let n = 836-866	60-64 let n = 359-404	18-49 let v primerjavi s 60-64 let	
Serotip	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95 % IZ ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4.747	2.062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.
^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.
^c Intervali zaupanja (IZ) za razmerje so povratne transformacije intervala zaupanja, zasnovanega na Studentovi t-porazdelitvi za srednjo vrednost razlike logaritmov merjenj.

Pri odraslih, starih od 18 do 49 let, so bile vrednosti GMT OPA pri vseh 13 serotipih v cepivu Prevenar 13 enakovredne odzivom na cepivo Prevenar 13 pri odraslih, starih od 60 do 64 let.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni.

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari 18-49 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 186	23 do 2.948

Odrasli, ki so bili predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom
Imunske odzive na cepivo Prevenar 13 in 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo so v preskušanju, ki je potekalo po načelu neposredne primerjave, primerjali pri odraslih, starih ≥ 70 let, ki so prejeli en sam odmerek pnevmokoknega polisaharidnega cepiva najmanj 5 let pred študijskim cepljenjem.

V preglednici 9 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po uporabi odmerka pri odraslih, starih ≥ 70 let, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom, ki

so prejeli en sam odmerek bodisi cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Preglednica 9: GMT OPA pri odraslih, starih ≥ 70 let, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom, ki so prejeli bodisi cepivo Prevenar 13 bodisi 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPSV23)^{a,b,c}

Serotip	Prevenar 13 n = 400-426	PPSV23 n = 395-445	GMT OPA pri cepivu Prevenar v primerjavi s PPSV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% IZ)
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	1.261	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 Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.

^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.

^c Za serotip 6A[†], ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, je bil statistično pomembno večji odziv definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 2.

Pri odraslih, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom najmanj 5 let pred klinično študijo, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov (GMT) OPA za cepivo Prevenar 13 enakovredne kot odzivi na 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo za 12 skupnih serotipov. Poleg tega so v tej študiji dokazali statistično pomembno večje vrednosti geometričnih sredin titrov (GMT) OPA za 10 izmed 12 skupnih serotipov. Imunski odzivi na serotip 6A so bili statistično pomembno večji po cepljenju s cepivom Prevenar 13 kot po cepljenju s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se pri odraslih, starih 70 let in več, ki so bili s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom cepljeni najmanj 5 let pred vstopom v študijo, titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni:

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari ≥ 70 let, cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom najmanj 5 let pred vključitvijo v študijo	9 do 122	18 do 381

Imunski odzivi pri posebnih populacijah

Posamezniki s spodaj opisanimi stanji so izpostavljeni povečanemu tveganju za pnevmokokne bolezni. Klinična pomembnost ravni protiteles, ki jih pri teh posebnih populacijah povzroči cepivo Prevenar 13, ni znana.

Srpastocelična anemija

V Franciji, Italiji, Veliki Britaniji, ZDA, Libanonu, Egiptu in Savdski Arabiji so opravili odprto študijo z eno skupino z 2 odmerkoma cepiva Prevenar 13 z razmikom 6 mesecev pri 158 otrocih in mladostnikih ≥ 6 do < 18 let s srpastocelično anemijo, ki so jih predhodno cepili z enim ali več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v

študijo. Po prvem cepljenju je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje v primerjavi z ravnimi pred cepljenjem. Po drugem odmerku je bil imunski odziv primerljiv z odzivom po prvem odmerku. Eno leto po drugem odmerku so bile ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, višje kot ravni pred prvim odmerkom cepiva Prevenar 13, razen pri IgG GMC za serotipa 3 in 5, ki sta bila številčno podobna.

Dodatni podatki o imunogenosti cepiva Prevenar (7-valentnega): otroci s srpastocelično anemijo
Imunogenost cepiva Prevenar so preučevali v odprti multicentrični študiji pri 49 dojenčkih s srpastocelično anemijo. Otroke so cepili s cepivom Prevenar (3 odmerki z enomesečnimi presledki od starosti 2 mesecev naprej). Šestinštirideset od teh otrok je pri starosti 15–18 mesecev prejelo tudi 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo. Po primarni imunizaciji je imelo 95,6 % preskušancev ravni protiteles vsaj 0,35 µg/ml za vseh sedem serotipov v cepivu Prevenar. Po polisaharidnem cepljenju so opazili pomembno povečanje koncentracij protiteles proti sedmim serotipom, kar kaže, da je bil imunološki spomin dobro vzpostavljen.

Okužba s HIV

Otroci in odrasli, ki predhodno niso bili cepljeni s pnevmokoknim cepivom

Z virusom HIV okuženi otroci in odrasli z vrednostmi CD4 \geq 200 celic/µl (povprečje 717,0 celic/µl), virusnim bremenom $<$ 50.000 kopij/ml (povprečje 2.090,0 kopij/ml), brez aktivne, z AIDS-om povezane bolezni in še ne cepljeni s pnevmokoknim cepivom so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13. Nato so skladno s splošnimi priporočili prejeli enkratni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. Odmerke cepiva so prejeli v presledkih po 1 mesec. Imunski odziv so ocenili pri 259-270 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po vsakem odmerku cepiva. Po prvem odmerku je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje od ravni pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv podoben ali večji kot po prvem odmerku.

Odrasli, predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom

Imunski odziv so ocenili pri z virusom HIV okuženih odraslih, starih \geq 18 let, z vrednostmi CD4 \geq 200 celic/µl (povprečje 609,1 celic/µl) in virusnim bremenom $<$ 50.000 kopij/ml (povprečje 330,6 kopij/ml), brez aktivne, z AIDS-om povezane bolezni in predhodno cepljenih s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo. Preskušanci so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13, tj. ob vključitvi v študijo in 6 ter 12 mesecev po prvem odmerku cepiva Prevenar 13. Imunski odziv so ocenili pri 231-255 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po vsakem odmerku cepiva Prevenar 13. Po prvem odmerku je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje od ravni pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv podoben ali večji kot po prvem odmerku. V študiji je 162 oseb prejelo en predhodni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, 143 oseb dva predhodna odmerka in 26 oseb več kot dva predhodna odmerka 23-valentnega polisaharidnega cepiva. Pri preskušancih, ki so predhodno prejeli dva ali več odmerkov 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, so opazili podoben imunski odziv kot pri preskušancih, ki so prejeli samo en predhodni odmerek.

Presadek hematopoetskih matičnih celic

Otroci in odrasli s homolognim presadkom hematopoetskih matičnih celic (HSCT), stari \geq 2 leti, in s popolno hematološko remisijo osnovne bolezni ali zelo dobro delno remisijo limfoma in mieloma so prejeli tri odmerke cepiva Prevenar 13 z vsaj enomesečnimi presledki med odmerki. Prvi odmerek so prejeli od 3 do 6 mesecev po HSCT. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom so prejeli 6 mesecev po tretjem odmerku. En mesec po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 so skladno s splošnimi priporočili prejeli enkratni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. Imunski odziv so ocenili z IgG GMC pri 168-211 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po cepljenju. Cepivo Prevenar 13 je povzročilo povišanje ravni protiteles po vsakem odmerku cepiva Prevenar 13. Po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv statistično pomembno večji za vse serotipe v primerjavi s tretjim odmerkom. V tej študiji niso merili funkcionalnih titrov protiteles (titrov OPA).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku in ponavljajočih se odmerkih, lokalnega prenašanja ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
jantarna kislina
polisorbat 80
voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Cepivo Prevenar 13 je stabilno pri temperaturah do 25 °C 4 dni. Po preteku navedenega časa je treba cepivo Prevenar 13 uporabiti ali zavreči. Ti podatki služijo kot priporočila za zdravstvene delavce v primeru začasnih odstopanj temperature.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml suspenzije za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom s tesnilom iz klorobutilne gume brez lateksa in zaščitnim pokrovčkom konice brizge (izopren-bromobutilna guma brez lateksa).

Pakiranja po 1, 10 ali 50, z injekcijsko iglo ali brez nje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s cepivom

Med shranjevanjem se lahko pojavita bela usedlina in bister supernatant. To ni znak kvarjenja.

Cepivo morate pred uporabo najprej dobro pretresti, da nastane homogena, bela suspenzija, šele nato iz injekcijske brizge odstranite zrak. Pred cepljenjem morate cepivo pregledati glede prisotnosti kakršnihkoli vidnih delcev in/ali neobičajne spremembe videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepiva ne smete uporabiti.

Ni posebnih zahtev za odstranjanje.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET S CEPIVOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET S CEPIVOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET S CEPIVOM

Datum prve odobritve: 9. december 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. november 2020

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Prevenar 13 suspenzija za injiciranje v enodmerni viali
cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

pnevmokokni polisaharid serotipa 1 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 3 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 4 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 5 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 6A ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 6B ¹	4,4 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 7F ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 9V ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 14 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 18C ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 19A ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 19F ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 23F ¹	2,2 µg

¹konjugiran na nosilno beljakovino CRM₁₉₇, adsorbiran na aluminijev fosfat.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 32 µg nosilne beljakovine CRM₁₉₇ in 0,125 mg aluminija.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v enodmerni viali
Cepivo je homogena, bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih boleznih, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 6 tednov do 17 let.

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih boleznih in pljučnice, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae*, pri odraslih, starih 18 let in več, ter starejših.

Za podatke glede zaščite proti specifičnim pnevmokoknim serotipom glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Uporaba cepiva Prevenar 13 mora temeljiti na podlagi uradnih priporočil, ki upoštevajo tako tveganje invazivne boleznih in pljučnice v različnih starostnih skupinah ter sočasno prisotne boleznih, kot tudi variabilnost epidemiološke razširjenosti serotipov v različnih zemljepisnih predelih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Sheme cepljenja s cepivom Prevenar 13 morajo temeljiti na uradnih priporočilih.

Odmerjanje

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Priporočljivo je, da se cepljenje pri dojenčkih, ki so prejeli prvi odmerek cepiva Prevenar 13, dokonča s cepivom Prevenar 13.

Dojenčki, stari od 6 tednov do 6 mesecev

Osnovna shema s tremi odmerki

Priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štiri odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja za dojenčke sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi že pri starosti šestih tednov. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca.

Osnovna shema z dvema odmerkoma

Če se cepivo Prevenar 13 uporablja v okviru rutinskega programa cepljenja dojenčkov, lahko pride v poštev tudi shema cepljenja s tremi odmerki po 0,5 ml. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi od starosti 2 mesecev naprej, cepljenje z drugim odmerkom pa 2 meseca po cepljenju s prvim odmerkom. Cepljenje s tretjim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca (glejte poglavje 5.1).

Nedonošenčki (< 37 tednov nosečnosti)

Pri nedonošenčkih priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štiri odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja za dojenčke sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi že pri starosti šestih tednov. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Predhodno necepljeni dojenčki in otroci, stari 7 mesecev ali več

Dojenčki, stari od 7 do 11 mesecev

Dva odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s tretjim odmerkom je priporočljivo v drugem letu življenja.

Otroci, stari od 12 do 23 mesecev

Dva odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma morata miniti vsaj dva meseca (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki, stari od 2 do 17 let

En sam odmerek po 0,5 ml.

Shema cepljenja s cepivom Prevenar 13 za dojenčke in otroke, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar (7-valentno) (serotipi *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F)

Cepivo Prevenar 13 vsebuje istih 7 serotipov kot cepivo Prevenar na isti nosilni beljakovini CRM₁₉₇.

Pri dojenčkih in otrocih, pri katerih se je cepljenje začelo s cepivom Prevenar, se lahko preide na cepivo Prevenar 13 kadarkoli med shemo.

Majhni otroci (12-59 mesecev), ki so bili popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim)
Majhni otroci, ki so popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim), morajo prejeti en 0,5 ml odmerek cepiva Prevenar 13 za sprožitev imunskih odgovorov na 6 dodatnih serotipov. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega) (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let

Otroci, stari od 5 do 17 let, lahko prejmejo enkratni odmerek cepiva Prevenar 13, če so bili predhodno cepljeni z enim ali več odmerki cepiva Prevenar. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega) (glejte poglavje 5.1).

Odrasli, stari 18 let in več, ter starejši

En sam odmerek.

Potreba po ponovnem cepljenju z naslednjim odmerkom cepiva Prevenar 13 ni bila dokazana.

Ne glede na to, ali je bil bolnik predhodno že cepljen proti pnevmokokom, je v primeru priporočljive uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva najprej treba dati cepivo Prevenar 13 (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Posebne populacije

Posamezniki, ki so zaradi osnovnih bolezni lahko nagnjeni k invazivni pnevmokokni bolezni (kot je srpastocelična anemija ali okužba s HIV), vključno z osebami, ki so bile predhodno cepljene z enim ali več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, lahko prejmejo vsaj en odmerek cepiva Prevenar 13 (glejte poglavje 5.1).

Pri posameznikih s presadkom hematopoetskih matičnih celic (HSCT - *haematopoietic stem cell transplant*) priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štirje odmerki cepiva Prevenar 13 po 0,5 ml. Osnovno shemo sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi 3 do 6 mesecev po HSCT. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj 1 mesec. Cepljenje s četrtim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti 6 mesecev po tretjem odmerku (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno. Pri dojenčkih je najprimernejše mesto injiciranja anterolateralni predel stegna (mišica *vastus lateralis*), pri otrocih in odraslih pa deltoidna mišica nadlakti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali davični toksoid.

Kot pri drugih cepivih je treba tudi cepljenje s cepivom Prevenar 13 odložiti pri osebah, ki imajo hudo akutno vročinsko bolezen. Blažja okužba, na primer prehlad, ni razlog za odložitev cepljenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cepiva Prevenar 13 se ne sme aplicirati intravaskularno.

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki mora biti v takšnem primeru nemudoma na voljo.

S tem cepivom v obliki intramuskularne injekcije ne smemo cepiti posameznikov s trombocitopenijo ali kako drugo motnjo strjevanja krvi, pri kateri je intramuskularno dajanje kontraindicirano. Cepivo se

sme dati subkutano, če je korist cepljenja znatno večja od možnega tveganja (glejte poglavje 5.1).

Cepivo Prevenar 13 ščiti le pred okužbami s serotipi bakterije *Streptococcus pneumoniae*, ki so vključeni v cepivo, ne pa pred okužbami z drugimi mikroorganizmi, ki povzročajo invazivno bolezen, pljučnico ali vnetje srednjega ušesa. Kot velja tudi za druga cepiva, je možno, da cepivo Prevenar 13 pred prevmokoknimi boleznimi ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb. Za najnovejše epidemiološke podatke v vaši državi se posvetujte s pristojno nacionalno organizacijo.

Pri posameznikih z oslabiljeno imunsko odzivnostjo zaradi uporabe imunosupresivnih zdravil, genetske motnje, okužbe z virusom HIV ali drugih vzrokov, je imunski odziv na aktivno imunizacijo lahko zmanjšan.

Podatki o varnosti in imunogenosti za posameznike s srpastocelično anemijo, okužbo s HIV ali presadkom hematopoetskih matičnih celic so omejeni (glejte poglavje 5.1). Podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Prevenar 13 pri posameznikih iz drugih specifičnih skupin imunsko oslabljenih posameznikov (npr. z malignimi boleznimi ali nefrotskim sindromom) niso na voljo, zato je treba potrebo po cepljenju pretehtati individualno.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

V kliničnih študijah je cepivo Prevenar 13 izzvalo imunski odziv na vseh trinajst serotipov, ki so vključeni v cepivo. Imunski odziv za serotip 3 po obnovitvenem odmerku ni porasel nad nivo, ki so ga opazili po osnovnem cepljenju dojenčkov; klinični pomen tega opažanja indukcije imunskega spomina serotipa 3 ni znan (glejte poglavje 5.1).

Deleži bolnikov, ki so se odzvali s tvorbo delujočih protiteles (titri OPA \geq 1:8) za serotipe 1, 3 in 5, so bili veliki. Vendar pa so bile geometrične sredine titrov OPA manjše kot tiste proti posameznim preostalim dodatnim serotipom cepiva; klinični pomen tega opažanja za učinkovitost zaščite ni znan (glejte poglavje 5.1).

Omejeni podatki kažejo, da 7-valentno cepivo Prevenar (osnovno cepljenje s tremi odmerki) pri dojenčkih s srpastocelično anemijo sproži sprejemljiv imunski odziv s podobnim varnostnim profilom kot so ga opazili pri skupinah, ki nimajo velikega tveganja (glejte poglavje 5.1).

Pri otrocih, mlajših od 2 let, je treba uporabiti starosti primerno shemo cepljenja s cepivom Prevenar 13 (glejte poglavje 4.2). Uporaba konjugiranega cepiva proti pnevmokokom ne nadomesti uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva pri otrocih, starih \geq 2 leti, s stanji, kot so srpastocelična anemija, asplenija, okužba z virusom HIV, kronične bolezni ali imunska kompromitiranost, zaradi katerih obstaja večje tveganje za invazivno bolezen, ki jo povzroča bakterija *Streptococcus pneumoniae*. Otroci z večjim tveganjem, stari \geq 24 mesecev, morajo prejeti 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo kadarkoli je to potrebno, tudi če so že bili cepljeni s cepivom Prevenar 13. Časovni presledek med cepljenjem s 13-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (Prevenar 13) in 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom mora biti vsaj 8 tednov. Ni podatkov, ki bi kazali, ali uporaba 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva pri otrocih, ki še niso bili cepljeni, ali pri otrocih, ki so že bili cepljeni s cepivom Prevenar 13, povzroči zmanjšano odzivnost na nadaljnje odmerke cepiva Prevenar 13.

Pri osnovnem cepljenju veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkov (rojenih pred ali v 28. tednu nosečnosti), še posebej tistih z respiratorno nezrelostjo v anamnezi, je treba upoštevati možnost pojava apneje in potrebo po 48-urnem do 72-urnem spremljanju pljučne funkcije. Ker je korist cepljenja v tej skupini dojenčkov velika, se cepljenja ne sme izpustiti ali odložiti.

Za serotipe, ki jih vsebuje cepivo, pričakujemo, da bo zaščita pred vnetjem srednjega ušesa manjša kot zaščita pred invazivnimi boleznimi. Ker vnetje srednjega ušesa poleg pnevmokoknih serotipov, ki jih

vsebuje cepivo, povzročajo še številni drugi mikroorganizmi, pričakujemo, da bo zaščita pred vnetjem srednjega ušesa majhna (glejte poglavje 5.1).

Pri sočasni uporabi cepiva Prevenar 13 s cepivom Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) je stopnja vročinskih reakcij podobna kot pri sočasni uporabi cepiva Prevenar (7-valentnega) in cepiva Infanrix hexa (glejte poglavje 4.8). Pri sočasni uporabi cepiva Prevenar 13 s cepivom Infanrix hexa so opazili zvečano stopnjo poročanja konvulzij (z vročino ali brez nje) ter epizod hipotonije in zmanjšane odzivnosti (glejte poglavje 4.8).

Pri otrocih z napadi krčev ali z anamnezo vročinskih krčev in vseh otrocih, ki prejmejo cepivo Prevenar 13 skupaj s cepivom proti oslovskemu kašlju s celimi celicami, je treba uvesti zdravljenje vročine v skladu z nacionalnimi smernicami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Cepivo Prevenar 13 se lahko uporablja skupaj s katerimkoli od naslednjih antigenov, bodisi v obliki monovalentnih ali kombiniranih cepiv: s cepivom proti davici, tetanusu, z acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju ali s cepivom proti oslovskemu kašlju s celimi celicami, s cepivom proti *Haemophilus influenzae* tipa b, z inaktiviranim cepivom proti poliomielitisu, s cepivom proti hepatitisu B (glejte poglavje 4.4 za navodila glede cepiva Infanrix hexa), s cepivom proti meningokokom serološke skupine C, s cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam in rotavirusom.

Otrokom, ki so prejeli ustrezno osnovno cepljenje s cepivom Prevenar 13 (skladno z lokalnimi priporočili), lahko med 12. in 23. mesecem cepivo Prevenar 13 dajemo tudi sočasno s polisaharidnim cepivom proti meningokokom seroloških skupin A, C, W in Y, konjugiranim na tetanusni toksoid.

Podatki iz klinične študije, izvedene v obdobju trženja, ki je ocenjevala vpliv profilaktične uporabe antipiretikov (ibuprofena in paracetamola) na imunski odziv na cepivo Prevenar 13, kažejo, da lahko uporaba paracetamola sočasno ali v istem dnevu kot cepljenje zmanjša imunski odziv na cepivo Prevenar 13 pri cepljenju dojenčkov. Odzivi na obnovitveni odmerek, dan pri 12 mesecih starosti, so bili nespremenjeni. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Podatki o sočasni uporabi z drugimi cepivi trenutno niso na voljo.

Odrasli, stari od 18 do 49 let

Podatki o sočasni uporabi z drugimi cepivi niso na voljo.

Odrasli, stari 50 let in več

Cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s sezonskim trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV - *Trivalent Influenza Vaccine*).

V dveh študijah pri odraslih, starih 50-59 let ter 65 let in več, so dokazali, da cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV). Odzivi na vse tri antigene TIV ob sočasnem dajanju cepiva TIV in cepiva Prevenar 13 so bili primerljivi z odzivi ob dajanju cepiva TIV samega.

Ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva TIV je bil imunski odziv na cepivo Prevenar 13 slabši kot ob samostojnem dajanju cepiva Prevenar 13, vendar ni bilo dolgoročnega vpliva na raven cirkulirajočih protiteles.

V tretji študiji pri odraslih, starih 50-93 let, so dokazali, da cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s sezonskim štirivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (QIV - *Quadrivalent Influenza Vaccine*). Imunski odzivi na vse štiri seve cepiva QIV so bili, ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva QIV, enakovredni odzivom ob samostojnem dajanju cepiva QIV.

Imunski odzivi na cepivo Prevenar 13 so bili, ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva QIV, enakovredni odzivom ob samostojnem dajanju cepiva Prevenar 13. Kot pri sočasni uporabi s trivalentnimi cepivi so bili imunski odzivi na nekatere pnevmokokne serotipe slabši ob sočasnem dajanju obeh cepiv.

Sočasne uporabe z drugimi cepivi niso raziskali.

Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta.

Sočasnega dajanja cepiva Prevenar 13 in 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva niso raziskali. V kliničnih študijah, v katerih so cepivo Prevenar 13 dali 1 leto po 23-valentnem pnevmokoknem polisaharidnem cepivu, so bili imunski odzivi za vse serološke tipe slabši v primerjavi z odzivi ob dajanju cepiva Prevenar 13 posameznikom, ki predhodno niso bili imunizirani s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom. Klinični pomen tega ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi 13-valentnega pnevmokoknega konjugiranega cepiva pri nosečnicah ni. Zato se je treba uporabiti cepiva Prevenar 13 med nosečnostjo izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo pri človeku izloča v mleko.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednega ali posrednega škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Prevenar 13 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar lahko nekateri neželeni učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Analiza stopenj poročanja iz obdobja trženja cepiva kaže na možnost zvečanja tveganja za konvulzije z vročino ali brez nje ter epizode hipotonije in zmanjšane odzivnosti, kadar primerjamo skupino, ki je prejela cepivo Prevenar 13 sočasno s cepivom Infanrix hexa, s skupino, ki je prejela samo cepivo Prevenar 13.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah ali v obdobju trženja (za vse starostne skupine), so v tem poglavju navedeni po organskih sistemih po padajoči pogostnosti in resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Varnost cepiva je bila ocenjena v nadzorovanih kliničnih študijah, v katerih je 4.429 zdravih dojenčkov prejelo 14.267 odmerkov cepiva. Dojenčki so bili ob prejemu prvega odmerka cepiva stari 6 tednov ali več, obnovitveni odmerek pa so prejeli v starosti od 11 do 16 mesecev. V vseh študijah pri dojenčkih so dojenčki cepivo Prevenar 13 prejeli skupaj z rutinskimi otroškimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

Varnost je bila ocenjena tudi pri 354 predhodno necepljenih otrocih (starih od 7 mesecev do 5 let).

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri otrocih, starih od 6 tednov do 5 let, so bili reakcije na mestu cepljenja, vročina, razdražljivost, zmanjšan apetit in podaljšan ali skrajšan čas spanja.

V kliničnih študijah pri otrocih, ki so bili cepljeni pri 2, 3 ali 4 mesecih starosti, so pri sočasni uporabi cepiva Prevenar (7-valentnega) s cepivom Infanrix hexa pogosteje poročali o zvišani telesni temperaturi $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ (28,3 % do 42,3 %) kot pri otrocih, ki so prejeli samo cepivo Infanrix hexa (15,6 % do 23,1 %). Po obnovitvenem odmerku, prejetem pri 12 do 15 mesecih starosti, so o zvišani telesni temperaturi $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ poročali pri 50,0 % otrok, ki so prejeli cepivo Prevenar (7-valentno) skupaj s cepivom Infanrix hexa, v primerjavi s 33,6 % otrok, ki so prejeli samo cepivo Infanrix hexa. Te reakcije so bile večinoma zmerne (temperatura nižja ali enaka $39\text{ }^{\circ}\text{C}$) in prehodne.

Pri otrocih, starejših od 12 mesecev, so med osnovnim cepljenjem s cepivom Prevenar 13 pogosteje poročali o reakcijah na mestu cepljenja kot pri dojenčkih.

Neželeni učinki iz kliničnih študij

V kliničnih študijah je bil varnostni profil cepiva Prevenar 13 podoben kot pri cepivu Prevenar. Naslednji podatki o pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih iz kliničnih študij cepiva Prevenar 13:

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom obraza, dispnejo in bronhospazmom

Bolezni živčevja:

Občasni: konvulzije (vključno z vročinskimi konvulzijami)

Redki: epizoda hipotonije in zmanjšane odzivnosti

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Pogosti: bruhanje, diareja

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj

Občasni: urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: pireksija, razdražljivost, rdečina, zatrdlina/oteklina ali bolečina/občutljivost na mestu cepljenja, somnolenca, motnje spanja;
rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja 2,5 cm-7,0 cm v premeru (po cepljenju z obnovitvenim odmerkom in pri starejših otrocih [starih od 2 leti do 5 let])

Pogosti: pireksija $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$, motena gibljivost na mestu cepljenja (zaradi bolečine), rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja 2,5 cm-7,0 cm v premeru (po shemi cepljenja za dojenčke)

Občasni: rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja $> 7,0\text{ cm}$, jok

Dodatne informacije pri posebnih populacijah:

Apneja pri veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkih (rojenih pred 28. tednom ali v 28. tednu nosečnosti) (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Varnost je bila ocenjena pri 592 otrocih (294 otrok, starih od 5 do 10 let, ki so bili predhodno cepljeni z vsaj enim odmerkom cepiva Prevenar in 298 otrok, starih od 10 do 17 let, ki niso prejeli pnevmokoknega cepiva).

Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, so bili:

Bolezni živčnega sistema:

Pogosti: glavobol

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Pogosti: bruhanje, diareja

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: razdražljivost; rdečina, zatrdlina/oteklina ali bolečina/občutljivost na mestu cepljenja; somnolenca, motnje spanja; občutljivost na mestu cepljenja (vključno z motnjami gibanja)

Pogosti: pireksija

Drugi neželeni učinki, opaženi pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 tednov do 5 let, so lahko prisotni tudi pri tej starostni skupini, vendar jih v tej študiji niso opazili, verjetno zaradi majhne velikosti vzorca.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Pri otrocih in mladostnikih s srpastocelično anemijo, okužbo z virusom HIV ali presadkom hematopoetskih matičnih celic je pogostnost neželenih učinkov podobna, z izjemo glavobola, bruhanja, diareje, pireksije, utrujenosti, artralgijske in mialgijske, ki so bili zelo pogosti.

Odrasli, stari 18 let in več, ter starejši

Varnost je bila ocenjena v 7 kliničnih študijah, v katere je bilo vključenih 91.593 odraslih v starosti od 18 do 101 leta. Cepivo Prevenar 13 so dali 48.806 odraslim; 2.616 (5,4 %), starih od 50 do 64 let, in 45.291 (92,8 %), starih 65 let in več. Ena od sedmih študij je vključevala skupino odraslih (n = 899), starih od 18 do 49 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13 in niso bili predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom. 1.916 odraslih prejemnikov cepiva Prevenar 13 je vsaj 3 leta pred študijskim cepljenjem prejelo 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo, 46.890 pa jih predhodno ni prejelo 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Trend zmanjševanja pogostnosti neželenih učinkov je bil povezan z večjo starostjo; pri odraslih, starejših od 65 let (ne glede na to, ali so bili predhodno že cepljeni proti pnevmokokom), so poročali o manj neželenih učinkih kot pri mlajših odraslih, neželeni učinki pa so se na splošno najpogosteje pojavljali pri najmlajših odraslih, starih od 18 do 29 let.

V celoti so bile kategorije pogostnosti podobne za vse starostne skupine, razen pri bruhanju, ki je bilo zelo pogosto ($\geq 1/10$) pri odraslih, starih od 18 do 49 let, in pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) v vseh drugih starostnih skupinah; pireksija pa je bila zelo pogosta pri odraslih, starih od 18 do 29 let, in pogosta v vseh drugih starostnih skupinah. Huda bolečina/občutljivost na mestu cepljenja in močno omejena sposobnost gibanja roke je bila zelo pogosta pri odraslih, starih od 18 do 39 let, in pogosta v vseh drugih starostnih skupinah.

Neželeni učinki iz kliničnih študij

Poročila o lokalnih reakcijah in sistemskih učinkih so bila po vsakem cepljenju pridobljena dnevno v obdobju 14 dni v 6 kliničnih študijah in v obdobju 7 dni v sedmi klinični študiji. Naslednji podatki o pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih iz kliničnih študij cepiva Prevenar 13 pri odraslih:

Presnovne in prehranske motnje:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Bolezni živčevja:

Zelo pogosti: glavoboli

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: diareja, bruhanje (pri odraslih, starih od 18 do 49 let)

Pogosti: bruhanje (pri odraslih, starih 50 let in več)

Občasni: navzea

Bolezni imunskega sistema:

Občasni: preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom obraza, dispnejo in bronhospazmom

Bolezni kože in podkožja:

Zelo pogosti: izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: mrzlica, utrujenost, rdečina na mestu cepljenja, zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja, bolečina/občutljivost na mestu cepljenja (huda bolečina/občutljivost na mestu cepljenja zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 39 let); omejena sposobnost gibanja roke (močno omejena sposobnost gibanja roke zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 39 let)

Pogosti: pireksija (zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 29 let)

Občasni: limfadenopatija, omejena na mesto cepljenja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Zelo pogosti: artralgijska, mialgijska

V celoti ni bilo pomembnih razlik v pogostnosti neželenih učinkov, če so cepivo Prevenar 13 dali odraslim, ki so bili predhodno cepljeni s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Pogostnost neželenih učinkov pri odraslih z okužbo s HIV je bila podobna, z izjemo pireksije in bruhanja, ki sta bila zelo pogosta, in navzee, ki je bila pogosta.

Pogostnost neželenih učinkov pri odraslih s presadkom hematopoetskih matičnih celic je bila podobna, z izjemo pireksije in bruhanja, ki sta bila zelo pogosta.

Večja pogostnost nekaterih poročanih sistemskih reakcij je bila opažena ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 s trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV) v primerjavi s samostojno danim cepivom TIV (glavobol, mrzlica, izpuščaj, zmanjšan apetit, artralgijska in mialgijska) ali samostojno danim cepivom Prevenar 13 (glavobol, utrujenost, mrzlica, zmanjšan apetit in artralgijska).

Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja cepiva Prevenar 13

Naslednji neželeni učinki veljajo za neželene učinke cepiva Prevenar 13; ker ti učinki izvirajo iz spontanih poročil, pogostnosti ni mogoče določiti in je torej opredeljena kot neznana.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

limfadenopatija (omejena na predel mesta cepljenja)

Bolezni imunskega sistema:

anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno s šokom; angioedem

Bolezni kože in podkožja:

multiformni eritem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

urtikarija na mestu cepljenja, dermatitis na mestu cepljenja, pruritus na mestu cepljenja, rdečica

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih cepiva po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji cepiva. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku cepiva na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje cepiva Prevenar 13 je malo verjetno, saj je cepivo na voljo v enodmerni viali. Vendar pa pri dojenčkih in otrocih obstajajo poročila o prevelikem odmerjanju cepiva Prevenar 13 v smislu dajanja zaporednih odmerkov cepiva v krajšem časovnem obdobju od priporočenega. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, enaki tistim, o katerih so poročali pri uporabi odmerkov v okviru priporočenih pediatričnih shem cepiva Prevenar 13.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti pnevmokoknim infekcijam; oznaka ATC: J07AL02.

Cepivo Prevenar 13 vsebuje istih 7 pnevmokoknih kapsularnih polisaharidov kot cepivo Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) in še 6 dodatnih polisaharidov (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Vsi polisaharidi so konjugirani na nosilno beljakovino CRM₁₉₇.

Breme bolezni

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Na osnovi raziskav razširjenosti serotipov, opravljenih v Evropi pred uvedbo cepiva Prevenar, ocenjujejo, da cepivo Prevenar 13 pokriva od 73 do 100 % (odvisno od države) serotipov, ki povzročajo invazivno pnevmokokno bolezen pri otrocih, mlajših od 5 let. V tej starostni skupini serotipi 1, 3, 5, 6A, 7F in 19A povzročajo od 15,6 % do 59,7 % invazivnih bolezni, odvisno od države, preučevanega časovnega obdobja in uporabe cepiva Prevenar.

Akutno vnetje srednjega ušesa je pogosta otroška bolezen z različnimi vzroki. Bakterije so lahko odgovorne za od 60 do 70 % kliničnih epizod akutnega vnetja srednjega ušesa. *S. pneumoniae* je eden najpogostejših vzrokov bakterijskega akutnega vnetja srednjega ušesa po vsem svetu.

Ocenjujejo, da cepivo Prevenar 13 pokriva več kot 90 % serotipov, ki povzročajo proti protimikrobnim zdravilom odporne invazivne pnevmokokne bolezni.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, je incidenca pnevmokokne bolezni majhna, vendar pa pri tistih s sočasno prisotnimi boleznimi obstaja povečano tveganje obolevnosti in smrtnosti.

Odrasli \geq 18 let in starejši

Pljučnica je najpogostejša klinična slika pnevmokokne bolezni pri odraslih.

Poročana incidenca zunajbolnišnične pljučnice (CAP – *Community-Acquired Pneumonia*) in invazivne pnevmokokne bolezni (IPD – *Invasive Pneumococcal Disease*) se v Evropi razlikuje od države do države, po 50. letu se povečuje s starostjo in je največja pri posameznikih, starih \geq 65 let.

Najpogostejši vzrok CAP je *S. pneumoniae*, ki v razvitih državah povzroči približno 30 % vseh primerov CAP, kjer je potrebna hospitalizacija odraslih bolnikov.

Pljučnica z bakteriemijo (približno 80 % primerov IPD pri odraslih), bakteriemija brez žarišča in meningitis so najpogostejše pojavne oblike IPD pri odraslih. Po podatkih opazovalnih študij po začetku uporabe cepiva Prevenar (vendar pred začetkom uporabe cepiva Prevenar 13) v programih cepljenja otrok, so pnevmokokni serotipi v cepivu Prevenar 13 odgovorni za najmanj 50-76 % (odvisno od države) IPD pri odraslih.

Tveganje za CAP in IPD pri odraslih se poveča tudi v prisotnosti kroničnih osnovnih bolezni, zlasti anatomske ali funkcionalne asplenije, sladkorne bolezni, astme, kronične kardiovaskularne, pulmonalne, ledvične ali jetrne bolezni, največje pa je pri bolnikih z imunosupresijo, kot so bolniki z malignimi hematološkimi boleznimi ali okužbo s HIV.

Klinične študije imunogenosti cepiva Prevenar 13 pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih

Učinkovitosti cepiva Prevenar 13 za zaščito pred IPD niso preučevali. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ocena možne učinkovitosti zaščite pred IPD pri dojenčkih in majhnih otrocih temelji na primerjavi imunskih odzivov na sedem serotipov, ki so skupni cepivoma Prevenar 13 in Prevenar, za katere je bila dokazana učinkovitost zaščite (za učinkovitost cepiva Prevenar (7-valentnega) pri dojenčkih in otrocih glejte spodaj). Ovrednotili so tudi imunske odzive na 6 dodatnih serotipov.

Imunski odzivi po osnovnem cepljenju dojenčkov s tremi odmerki

V številnih evropskih državah in ZDA so opravili klinične študije z različnimi shemami cepljenja, vključno z dvema randomiziranimi študijama enakovrednosti zdravljenja (v Nemčiji so uporabljali osnovno shemo: 2., 3., 4. mesec [006] in v ZDA osnovno shemo: 2., 4., 6. mesec [004]). V teh dveh študijah so primerjali imunske odzive proti pnevmokoku z nizom meril enakovrednosti, med drugim: odstotni delež preskušancev z vrednostjo za antipolisaharidni serotip specifičnih IgG v serumu $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ en mesec po osnovnem cepljenju, primerjava geometričnih srednjih koncentracij IgG (geometrična srednja koncentracija (GMC) ELISA); poleg tega so primerjali titre funkcionalnih protiteles (OPA) med preskušanci, ki so prejeli cepivo Prevenar 13, in preskušanci, ki so prejeli cepivo Prevenar. Za šest dodatnih serotipov so te vrednosti primerjali z najmanjšim odzivom med vsemi sedmimi skupnimi serotipi pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Prevenar.

Primerjave enakovrednosti imunskega odziva za študijo 006, ki temeljijo na deležih dojenčkov, ki so dosegli koncentracijo antipolisaharidnih protiteles IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, so prikazane v preglednici 1. Rezultati za študijo 004 so bili podobni. Enakovrednost zdravljenja s cepivom Prevenar 13 (spodnja meja 95 % IZ za razliko v deležu preskušancev z odzivom 0,35 $\mu\text{g/ml}$ med skupinami je bila > -10 %) je bila dokazana za vseh 7 skupnih serotipov, razen za serotip 6B v študiji 006, v študiji 004 pa za serotipa 6B in 9V, ki sta le malo zgrešila mejno vrednost. Vseh sedem skupnih serotipov je ustrezalo predhodno določenim merilom enakovrednosti za geometrično srednjo koncentracijo IgG ELISA.

Cepivo Prevenar 13 je za sedem skupnih serotipov izzvalo primerljive, čeprav nekoliko manjše vrednosti protiteles kot cepivo Prevenar. Klinični pomen teh razlik ni znan.

Enakovrednost zdravljenja je bila dokazana za 6 dodatnih serotipov na osnovi deleža dojenčkov, ki so dosegli koncentracijo protiteles $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, in primerjave geometričnih srednjih koncentracij IgG ELISA v študiji 006 in za 5 od 6 serotipov, z izjemo serotipa 3, v študiji 004. Za serotip 3 sta bila odstotka prejemnikov cepiva Prevenar 13 s serumsko koncentracijo IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (študija 006) in 63,5 % (študija 004).

Preglednica 1: Primerjava deleža preskušancev s koncentracijo pnevmokoknih polisaharidnih protiteles IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ po tretjem odmerku sheme cepljenja dojenčkov – študija 006			
Serotipi	Prevenar 13 % (n = 282-285)	7-valentni Prevenar % (n = 277-279)	Razlika (95 % IZ)
Serotipi 7-valentnega cepiva Prevenar			
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)
Dodatni serotipi v cepivu 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)

* Serotip v cepivu Prevenar z najmanjšim deležem odziva v študiji 006 je bil 6B (87,1 %).

Cepivo Prevenar 13 je izzvalo tvorbo funkcionalnih protiteles proti vsem 13 serotipom cepiva v študijah 004 in 006. Za 7 skupnih serotipov niso ugotovili razlik med skupinami, kar se tiče deleža preskušancev s titri OPA $\geq 1:8$. Za vsakega od 7 skupnih serotipov je > 96 % prejemnikov cepiva Prevenar 13 v študiji 006 in > 90 % prejemnikov cepiva Prevenar 13 v študiji 004 doseglo titre OPA $\geq 1:8$ en mesec po osnovnem cepljenju.

Za vsakega od 6 dodatnih serotipov je cepivo Prevenar 13 izzvalo titre OPA $\geq 1:8$ en mesec po osnovnem cepljenju v študijah 004/006 v 91,4 % do 100 %. Geometrične sredine titrov funkcionalnih protiteles (OPA) za serotipe 1, 3 in 5 so bile manjše kot titri posameznih drugih dodatnih serotipov; klinični pomen tega opažanja na učinkovitost zaščite ni znan.

Imunski odzivi po osnovnem cepljenju dojenčkov z dvema odmerkoma

Imunogenost po cepljenju z dvema odmerkoma pri dojenčkih so dokumentirali v štirih študijah. Delež dojenčkov s koncentracijo pnevmokoknih antikapsularnih polisaharidnih IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en mesec po drugem odmerku se je gibal med 79,6 % in 98,5 % pri 11 od 13 serotipov cepiva. Manjši delež dojenčkov je dosegel ta prag koncentracije protiteles za serotip 6B (27,9 % do 57,3 %) in 23F (55,8 % do 68,1 %) v vseh študijah, v katerih so uporabili 2, 4-mesečno shemo cepljenja, v primerjavi z 58,4 % za serotip 6B in 68,6 % za 23F v študiji, v kateri so uporabili 3, 5-mesečno shemo cepljenja. Po obnovitvenem odmerku so imeli vsi serotipi cepiva, tudi 6B in 23F, imunske odzive skladne z ustreznim osnovnim cepljenjem z dvema odmerkoma. V britanski študiji so bili odzivi funkcionalnih protiteles (OPA) primerljivi pri vseh serotipih, tudi 6B in 23F, v skupini, ki je prejela cepivo Prevenar, in skupini, ki je prejela cepivo Prevenar 13, po osnovni shemi pri dveh in štirih mesecih starosti in po obnovitvenem odmerku pri 12 mesecih starosti. Pri prejemnikih cepiva Prevenar 13 je bil delež preskušancev s titri OPA $\geq 1:8$ vsaj 87 % po shemi cepljenja dojenčkov in vsaj 93 % po obnovitvenem

odmerku. Geometrične sredine titrov OPA za serotipe 1, 3 in 5 so bile manjše kot titri posameznih drugih dodatnih serotipov; klinični pomen tega opažanja ni znan.

Odzivi na obnovitveni odmerek po osnovnem cepljenju dojenčkov z dvema odmerkoma in s tremi odmerki

Po obnovitvenem odmerku so se koncentracije protiteles zvečale v primerjavi z vrednostmi pred obnovitvenim odmerkom za vseh 13 serotipov. Koncentracije protiteles po obnovitvenem odmerku so bile pri 12 serotipih večje kot po shemi osnovnega cepljenja za dojenčke. Ta opažanja so v skladu z ustreznim osnovnim cepljenjem (indukcija imunološkega spomina). Imunski odziv za serotip 3 po obnovitvenem odmerku ni dosegel nivoja, ki so ga opažali po osnovni shemi cepljenja dojenčkov; klinični pomen tega opažanja glede indukcije imunskega spomina za serotip 3 ni znan.

Odzivi protiteles na obnovitvene odmerke po osnovnem cepljenju z dvema ali tremi odmerki za dojenčke so bili primerljivi pri vseh 13 serotipih cepiva.

Pri otrocih, starih od 7 mesecev do 5 let, starosti primerne imunizacijske sheme za dohitevanje (opisane v poglavju 4.2) povzročijo ravni odzivov antikapsularnih polisaharidnih protiteles IgG na vsakega od 13 serotipov, ki so vsaj primerljive s tistimi, ki jih dosežemo po osnovnem cepljenju dojenčkov s tremi odmerki.

Trajanje prisotnosti protiteles in imunološki spomin so ocenjevali v študiji pri zdravih otrocih, ki so prejeli enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 najmanj 2 leti po tem, ko so bili predhodno imunizirani bodisi s 4 odmerki cepiva Prevenar bodisi 3 odmerki cepiva Prevenar za otroke, čemur je sledilo dajanje cepiva Prevenar 13 pri starosti 12 mesecev, bodisi s 4 odmerki cepiva Prevenar 13.

Enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 je pri otrocih v starosti približno 3,4 leta, ne glede na predhodna cepljenja s cepivom Prevenar ali Prevenar 13, povzročil močan odziv protiteles tako za 7 skupnih serotipov kot za 6 dodatnih serotipov pri cepivu Prevenar 13.

Od uvedbe 7-valentnega cepiva Prevenar v letu 2000 podatki iz spremljanja poteka pnevmokokne bolezni niso pokazali, da bi imunost, povzročena s cepivom Prevenar v otroštvu, s časom pojemale.

Nedonošenčki

Varnost in imunogenost cepiva Prevenar 13, uporabljenega pri 2, 3, 4 in 12 mesecih, so ocenili pri približno 100 nedonošenčkih (povprečna ocenjena gestacijska starost 31 tednov, razpon od 26 do 36 tednov) in ju primerjali s približno 100 donošenčki (povprečna ocenjena gestacijska starost 39 tednov, razpon od 37 do 42 tednov).

Imunske odzive nedonošenčkov in donošenčkov so primerjali z deležem preskušancev, ki so dosegli koncentracijo protiteles IgG, ki se vežejo na pnevmokokne polisaharide, ki je $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 mesec po shemi za dojenčke; to je pristop, ki je bil za primerjavo imunogenosti cepiva Prevenar 13 in cepiva Prevenar uporabljen skladno s priporočili SZO.

En mesec po shemi za dojenčke jih je več kot 85 % doseglo koncentracijo protiteles IgG, ki se vežejo na pnevmokokne polisaharide, ki je $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, razen za serotipe 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) in 6B (72,7 %) v skupini z nedonošenčki. Pri teh 3 serotipih je bil delež nedonošenčkov z odzivom pomembno manjši kot pri donošenčkih. Približno en mesec po pediatričnem odmerku je bil delež preskušancev v vsaki skupini, ki je dosegla enak prag za koncentracijo protiteles, $> 97 \%$, razen za serotip 3 (71 % pri nedonošenčkih in 79 % pri donošenčkih). Ni znano, ali pri nedonošenčkih pride do indukcije imunološkega spomina za vse serotipe. Na splošno so bile za serotip značilne ravni IgG GMC pri nedonošenčkih nižje kot pri donošenčkih.

Po shemi za dojenčke so bile ravni OPA GMT pri nedonošenčkih podobne kot pri donošenčkih, razen za serotip 5, kjer je bila raven pri nedonošenčkih nižja. Po pediatričnem odmerku so bile ravni OPA GMT v primerjavi z ravnmi po shemi za dojenčke podobne ali nižje za 4 serotipe (4, 14, 18C in 19F)

in statistično pomembno višje za 6 od 13 serotipov (1, 3, 5, 7F, 9V in 19A) pri nedonošenčkih v primerjavi z 10 od 13 serotipov (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A in 23F) pri donošenčkih.

Otroci (12-59 mesecev), ki so bili popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim)

Po dajanju enkratnega odmerka cepiva Prevenar 13 otrokom (v starosti od 12 do 59 mesecev), ki veljajo za popolnoma imunizirane s cepivom Prevenar (7-valentnim) (osnovna shema z bodisi 2 bodisi 3 odmerki ter obnovitveni odmerki), je delež, pri katerem je prišlo do ravni IgG v serumu $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ in titrov OPA $\geq 1:8$, znašal najmanj 90 %. Vendar pa je pri 3 (serotipi 1, 5 in 6A) izmed 6 dodatnih serotipov prišlo do nižje ravni IgG GMC in OPA GMT v primerjavi z otroki, pri katerih je bilo opravljeno najmanj eno predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13. Klinični pomen nižjih ravni GMC in GMT zaenkrat ni znan.

Necepljeni otroci (12-23 mesecev)

Študije pri necepljenih otrocih (v starosti od 12 do 23 mesecev) s cepivom Prevenar (7-valentnim) so pokazale, da sta bila za to, da bi dosegli koncentracije IgG v serumu za 6B in 23F, podobne tistim, ki so bile izzvane s tremi odmerki za dojenčke, potrebna dva odmerka.

Otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let

V odprti študiji, v kateri je sodelovalo 592 zdravih otrok in mladostnikov, vključno s tistimi z astmo (17,4 %), za katere velja, da so nagnjeni k pnevmokoknim okužbam, je cepivo Prevenar 13 izzvalo imunski odziv na vseh 13 serotipov. Enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 so dali otrokom, starim od 5 do 10 let, ki so bili predhodno cepljeni z vsaj enim odmerkom cepiva Prevenar, in otrokom ter mladostnikom, starim od 10 do 17 let, ki niso nikoli prejeli pnevmokoknega cepiva.

Pri obeh skupinah, otrocih, starih od 5 do 10 let, in pri mladostnikih, starih od 10 do 17 let, je bil imunski odziv (merjen s serumskimi IgG) na cepivo Prevenar 13 enakovreden odzivu na cepivo Prevenar, kar se tiče 7 skupnih serotipov, ter enakovreden odzivu na cepivo Prevenar 13 po četrtem odmerku pri dojenčkih, cepljenih pri 2, 4, 6 ter 12-15 mesecih, kar se tiče 6 dodatnih serotipov.

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let, so bile ravni GMT OPA en mesec po cepljenju enakovredne ravnem GMT OPA v starostni skupini 5-10 let za 12 od 13 serotipov (razen serotipa 3).

Imunski odzivi po subkutanem cepljenju

Subkutano cepljenje s cepivom Prevenar 13 so ocenjevali v neprimerjalni študiji pri 185 zdravih japonskih dojenčkih in otrocih, ki so prejeli po 4 odmerke pri 2, 4, 6 in 12-15 mesecih starosti. Študija je pokazala, da sta bili varnost in imunogenost na splošno primerljivi z opažanji v študijah intramuskularne uporabe cepiva.

Učinkovitost cepiva Prevenar 13

Invazivna pnevmokokna bolezen

Podatki, ki jih je objavila ustanova Public Health England, so pokazali, da so v Angliji in Walesu štiri leta po uvedbi cepiva Prevenar z osnovno shemo z dvema odmerkoma za dojenčke ter obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja in 94 % privzemom cepiva ugotovili 98 % (95 % IZ, 95-99) zmanjšanje boleznih, ki jo povzročata 7 serotipov cepiva. Nato se je 4 leta po prehodu na cepivo Prevenar 13 incidenca IPD, ki jo povzročata 7 serotipov v cepivu Prevenar, dodatno zmanjšala od 76 % pri otrocih, mlajših od 2 let, do 91 % pri otrocih, starih od 5 do 14 let. V preglednici 2 so po starostnih skupinah prikazana za serotip specifična zmanjšanja za vsakega od 5 dodatnih serotipov v cepivu Prevenar 13 (primerov IPD zaradi serotipa 5 niso ugotovili), ki so pri otrocih, mlajših od 5 let, znašala od 68 % (serotip 3) do 100 % (serotip 6A). Pomembna zmanjšanja incidence so ugotovili tudi pri starejših skupinah, ki niso bile cepljene s cepivom Prevenar 13 (posredni učinek).

Preglednica 2: Število primerov in zmanjšanje incidence IPD za vsak serotip v obdobju 2013/14 v primerjavi z obdobjem 2008/09-2009/10 (2008/10) po starosti v Angliji in Walesu									
	Stari < 5 let			Stari od 5 do 64 let			Stari ≥ 65 let		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)
Dodatni serotipi, ki jih vsebuje cepivo 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 %)**
[§] Popravljenost za delež serotipiziranih vzorcev, manjkajočo starost, imenovalec, primerjan z obdobjem 2009/10, in trend skupne IPD do obdobja 2009/10 (pozneje popravek trenda ni bil uporabljen). [*] 95 % IZ, ki izhaja iz Poissonovega intervala na podlagi nadrazpršenosti 2,1, ki so jo opazili pri modeliranju vseh podatkov o IPD iz obdobja 2000–06 pred uporabo cepiva Prevenar. ^{**} p < 0,005 z upoštevanjem 6A, kjer je p = 0,002.									

Vnetje srednjega ušesa

V objavljeni študiji, ki so jo opravili v Izraelu, so v sistemu aktivnega spremljanja populacije dokumentirali učinek cepiva Prevenar 13 z osnovno shemo z dvema odmerkoma ter obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja na vnetje srednjega ušesa s kultiviranjem tekočine srednjega ušesa po timpanocentezi pri izraelskih otrocih z vnetjem srednjega ušesa, mlajših od 2 let.

Po uvedbi cepiva Prevenar in pozneje cepiva Prevenar 13 so ugotovili zmanjšanje incidence z 2,1 na 0,1 primera na 1.000 otrok (95 %) za serotipe cepiva Prevenar in serotip 6A ter zmanjšanje incidence z 0,9 na 0,1 primera na 1.000 otrok (89 %) za dodatne serotipe 1, 3, 5, 7F in 19A, ki jih vsebuje cepivo Prevenar 13. Letna celokupna incidenca vnetja srednjega ušesa zaradi pnevmokokov se je med julijem 2004 (pred uvedbo cepiva Prevenar) in junijem 2013 (po uvedbi cepiva Prevenar 13) zmanjšala z 9,6 na 2,1 primera na 1.000 otrok (78 %).

Pljučnica

V multicentrični opazovalni študiji v Franciji, v kateri so primerjali obdobje pred in po prehodu s cepiva Prevenar na cepivo Prevenar 13, so na oddelkih za nujno pomoč ugotovili 16 % (z 2.060 na 1.725 primerov) zmanjšanje vseh primerov CAP pri otrocih, starih od 1 meseca do 15 let.

Zmanjšanje je bilo 53 % (s 167 na 79 primerov) (p < 0,001) za primere CAP s pleuralnim izlivom in 63 % (s 64 na 24 primerov) (p < 0,001) za mikrobiološko potrjene primere CAP zaradi pnevmokokov. V drugem letu po uvedbi cepiva Prevenar 13 se je skupno število primerov CAP zaradi 6 dodatnih serotipov v cepivu Prevenar 13 zmanjšalo s 27 na 7 izolatov (74 %).

Zmanjšanje primerov pljučnice iz vseh vzrokov je bilo najizrazitejše pri mlajših cepljenih starostnih skupinah, kjer je zmanjšanje znašalo 31,8 % (s 757 na 516 primerov) pri starostni skupini, mlajši od 2 let, in 16,6 % (z 833 na 695 primerov) pri starostni skupini, stari od 2 do 5 let. Incidenca pri starejših, večinoma necepljenih otrocih (starejši od 5 let), se v času trajanja študije ni spremenila.

V potekajočem sistemu spremljanja (od 2004 do 2013) v južnem Izraelu z namenom dokumentiranja učinka cepiva Prevenar in nato cepiva Prevenar 13 z osnovno shemo z dvema odmerkoma ter

obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja na CAP pri otrocih, mlajših od 5 let, so po uvedbi cepiva Prevenar 13 ugotovili zmanjšanje ambulantnih obiskov za 68 % (95 % IZ 73; 61) in hospitalizacij zaradi alveolarne CAP za 32 % (95 % IZ 39; 22) v primerjavi z obdobjem pred uvedbo cepiva Prevenar.

Vpliv na nosilstvo v nosnožrelnem prostoru

V nadzorni študiji pri otrocih z akutnim vnetjem srednjega ušesa v Franciji so ocenjevali spremembe v nosilstvu pnevmokoknih serotipov v nosnožrelnem prostoru po začetku uporabe cepiva Prevenar (7-valentnega) in nato še cepiva Prevenar 13. Cepivo Prevenar 13 je v primerjavi s cepivom Prevenar pomembno zmanjšalo nosilstvo v nosnožrelnem prostoru za 6 dodatnih serotipov (in serotip 6C) v celoti ter za posamezne serotipe 6C, 7F, 19A. Zmanjšanje nosilstva so opazili tudi za serotip 3 (2,5 % v primerjavi z 1,1 %; $p = 0,1$). Nosilstva za serotipa 1 in 5 niso opazili.

Vpliv cepljenja s konjugiranim pnevmokoknim cepivom na nosilstvo v nosnožrelnem prostoru so raziskovali v Izraelu v randomizirani, dvojno slepi študiji, v kateri so dojenčki pri starosti 2, 4, 6 in 12 mesecev prejeli bodisi cepivo Prevenar 13 bodisi cepivo Prevenar (7-valentno). Cepivo Prevenar 13 je v primerjavi s cepivom Prevenar pomembno zmanjšalo na novo ugotovljeno naselitev nosnožrelnega prostora za 6 dodatnih serotipov (in serotip 6C) v celoti ter za posamezne serotipe 1, 6A, 6C, 7F, 19A. Za serotip 3 niso opazili zmanjšanja, pri serotipu 5 pa je bila kolonizacija preveč redka, da bi lahko ocenili vpliv. Za 6 od preostalih 7 skupnih serotipov so opazili podobno naselitev nosnožrelnega prostora pri obeh cepivih; za serotip 19F pa so opazili pomembno zmanjšanje.

V tej študiji so dokumentirali zmanjšanja *S. pneumoniae* serotipov 19A, 19F in 6A, ki niso bili dovzetni za številne antibiotike. Zmanjšanja so znašala od 34 % do 62 %, odvisno od serotipa in antibiotika.

Učinkovitost zaščite dojenčkov in otrok s cepivom Prevenar (7-valentno cepivo)

Učinkovitost 7-valentnega cepiva Prevenar so ovrednotili z dvema večjima kliničnima študijama – s severnokaliifornijsko študijo Northern California Kaiser Permanente (NCKP) in finsko študijo vnetja srednjega ušesa (FinOM). Obe študiji sta bili randomizirani, dvojno slepi študiji z aktivnimi kontrolami, v katerih so bili dojenčki randomizirani, da bodo pri 2, 4, 6 in 12-15 mesecih starosti v zaporedju štirih odmerkov prejeli bodisi cepivo Prevenar bodisi kontrolno cepivo (NCKP, cepivo proti meningokokom serološke skupine C, konjugirano s CRM [MnCC]; FinOM, cepivo proti hepatitisu B). Rezultati učinkovitosti iz teh študij (za invazivno pnevmokokno bolezen, pljučnico in akutno vnetje srednjega ušesa) so predstavljeni spodaj (preglednica 3).

Preglednica 3: Povzetek učinkovitosti 7-valentnega cepiva Prevenar¹			
Test	n	UC²	95 % IZ
NCKP: invazivne pnevmokokne bolezni, povzročene s serotipom, ki ga vsebuje cepivo ³	30.258	97 %	85, 100
NCKP: klinična pljučnica z nenormalnim rentgenogramom prsnega koša	23.746	35 %	4, 56
NCKP: akutno vnetje srednjega ušesa ⁴	23.746		
Vse epizode		7 %	4, 10
Ponavljajoča se akutna vnetja srednjega ušesa (3 epizode v 6 mesecih ali 4 epizode v 1 letu)		9 %	3, 15
Ponavljajoča se akutna vnetja srednjega ušesa (5 epizod v 6 mesecih ali 6 epizod v 1 letu)		23 %	7, 36
Vstavev timpanične cevke		20 %	2, 35
FinOM: akutno vnetje srednjega ušesa	1.662		
Vse epizode		6 %	-4, 16
Vsa pnevmokokna akutna vnetja srednjega ušesa		34 %	21, 45
Akutno vnetje srednjega ušesa, povzročeno s serotipom, ki ga vsebuje cepivo		57 %	44, 67

¹Po protokolu
²Učinkovitost cepiva
³Od oktobra 1995 do 20. aprila 1999
⁴Od oktobra 1995 do 30. aprila 1998

Učinkovitost (7-valentnega) cepiva Prevenar

Učinkovitost (neposredni in posredni učinek) 7-valentnega cepiva Prevenar proti pnevmokoknim boleznim so vrednotili v programih osnovnega cepljenja dojenčkov s tremi odmerki in z dvema odmerkoma, v obeh primerih z obnovitvenim odmerkom (preglednica 4). Zaradi razširjene uporabe cepiva Prevenar se je incidenca invazivnih pnevmokoknih bolezni dosledno in znatno zmanjšala.

Z metodo presejanja so učinkovitost, specifično za serotip, za 2 odmerka do starosti 1 leta v Veliki Britaniji ocenili na 66 % (-29, 91 %) oziroma 100 % (25, 100 %) za serotip 6B oziroma 23F.

Preglednica 4: Povzetek učinkovitosti 7-valentnega cepiva Prevenar proti invazivnim pnevmokoknim boleznim			
Država (leto uvedbe)	Priporočena shema	Zmanjšanje bolezni, %	95 % IZ
VB (Anglija & Wales) ¹ (2006)	2., 4., + 13. mesec	<u>Serotipi cepiva:</u> dva odmerka pred dopolnjeno starostjo 1 leta: 85 %	49, 95 %
ZDA (2000)	2., 4., 6., +12.-15. mesec	Serotipi cepiva: 98 % Vsi serotipi: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Otroci < 5 ²			
Osebe ≥ 65 ³		Serotipi cepiva: 76 % Vsi serotipi: 38 %	NA NA
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2., 4., + 12. mesec	Vsi serotipi: 73 % <u>Serotipi cepiva:</u> shema cepljenja dojenčkov z 2 odmerkoma: 99 % dokončana shema: 100 %	NA 92, 100 % 82, 100 %
¹ Otroci, mlajši od 2 let. Izračunana učinkovitost cepiva v juniju 2008 (Broomova metoda). ² Podatki iz leta 2005. ³ Podatki iz leta 2004. ⁴ Otroci, mlajši od 5 let. Januar 2005 do december 2007. Celotna učinkovitost za rutinsko shemo 2+1 še ni na voljo. NA = podatki niso na voljo.			

Akutno vnetje srednjega ušesa

Učinkovitost cepiva Prevenar v shemi 3+1 so po njegovi uvedbi v nacionalni program cepljenja opazili tudi proti akutnemu vnetju srednjega ušesa in pljučnici. V retrospektivnem vrednotenju velike baze podatkov ameriške zavarovalnice so se pri otrocih, mlajših od 2 let, obiski zaradi akutnega vnetja srednjega ušesa zmanjšali za 42,7 % (95 % IZ, 42,4-43,1 %), število receptov za akutno vnetje srednjega ušesa pa za 41,9 % v primerjavi z izhodiščem pred odobritvijo cepiva (2004 proti 1997-99). V podobni analizi so se sprejemi na zdravljenje v bolnišnico zaradi pljučnice ne glede na vzrok zmanjšali za 52,4 %, ambulantni pregledi pa za 41,1 %. Za tiste dogodke, ki so bili posebej identificirani kot pnevmokokna pljučnica, so se pri otrocih, mlajših od 2 let, hospitalizacije in ambulantni obiski zmanjšali za 57,6 % oziroma 46,9 % v primerjavi z izhodiščem pred odobritvijo cepiva (2004 proti 1997-99). Medtem ko iz tovrstnih opazovalnih analiz ne moremo sklepati na neposreden vzrok in posledico, te ugotovitve kažejo, da ima cepivo Prevenar pri ciljni populaciji pomembno vlogo pri zmanjševanju bremena bolezni sluznic (akutno vnetje srednjega ušesa in pljučnica).

Študija učinkovitosti pri odraslih, starih 65 let in več

Učinkovitost proti CAP in IPD, povzročenima z vrsto, prisotno v cepivu (VT – vaccine-type), so

ocenili v obsežni, randomizirani, dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji (CAPiTA - *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) na Nizozemskem. Eno cepljenje s cepivom Prevenar 13 ali placebom v razmerju randomizacije 1:1 je prejelo 84.496 preskušancev, starih 65 let in več.

V študijo CAPiTA so bili vključeni prostovoljci, stari 65 let in več, katerih demografske in zdravstvene značilnosti se lahko razlikujejo od tistih, ki se želijo cepiti.

Prvo epizodo pljučnice, ki je zahtevala hospitalizacijo in je bila potrjena z rentgenskim slikanjem prsnega koša, so odkrili pri približno 2 % te populacije (n = 1.814 preskušancev), od katerih je v populaciji po protokolu in v modificirani populaciji, ki jo nameravamo zdraviti (mITT – *modified intent to treat*), 329 preskušancev imelo potrjeno pnevmokokno CAP, 182 oseb pa potrjeno CAP zaradi VT-pnevmokoka.

Učinkovitost je bila dokazana za primarni in sekundarna opazovana dogodka v populaciji po protokolu (preglednica 5).

Preglednica 5: Učinkovitost cepiva (UC) za primarni in sekundarna opazovana dogodka v študiji CAPiTA (populacija po protokolu)					
Opazovani dogodek učinkovitosti	Primeri			UC (%) (95,2 % IZ)	Vrednost p
	Skupaj	Skupina s cepivom Prevenar 13	Skupina s placebom		
<i>Primarni opazovani dogodek</i>					
Prva epizoda potrjene VT-pnevmokokne CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Sekundarna opazovana dogodka</i>					
Prva epizoda potrjene NB/NI¹ VT-pnevmokokne CAP	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Prva epizoda VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

¹NB/NI – nebakteriemijska/neinvazivna
²VT-IPD – invazivna pnevmokokna bolezen, povzročena z VT

Učinkovitost zaščite proti prvi epizodi VT-pnevmokokne CAP, NB/NI VT-pnevmokokne CAP in VT-IPD je trajala ves čas 4-letne študije.

Študija ni bila načrtovana za dokaz učinkovitosti pri podskupinah, število vključenih, starih 85 let in več, pa ni bilo zadostno, da bi dokazali učinkovitost pri tej starostni skupini.

S *post-hoc* analizo so ocenili naslednje javnozdravstvene izide glede klinične CAP (kot so jo opredelili v študiji CAPiTA in na podlagi kliničnih ugotovitev, ne glede na radiološki infiltrat ali potrditev vzroka): učinkovitost cepiva (UC), zmanjšanje incidence (IRR – *incidence rate reduction*) in število ljudi, ki jih je treba cepiti (NNV – *number needed to vaccinate*) (preglednica 6).

IRR, ki ga imenujemo tudi incidenca bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s cepljenjem, je število primerov bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s cepljenjem, na 100.000 oseb-let opazovanja (PYO – *person-years of observation*).

V preglednici 6 je NNV merilo števila ljudi, ki jih je treba cepiti, da preprečimo en primer klinične CAP.

Preglednica 6: Učinkovitost cepiva (UC) proti klinični CAP*							
	Epizode		Učinkovitost cepiva ¹ v % (95 % IZ) (1-stranska vrednost p)	Incidenca na 100.000 oseb-let opazovanja (PYO)		Zmanjšanje incidence ² (95 % IZ)	Število ljudi, ki jih je treba cepiti ³
	Cepivo Prevenar 13	Placebo		Cepivo Prevenar 13	Placebo		
Analiza vseh epizod	1.375	1.495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza prve epizode	1.126	1.214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Bolniki z vsaj 2 od naslednjega: kašelj, gnojen sputum, telesna temperatura > 38 °C ali < 36,1 °C; pljučnica (ugotovljena z avskultacijo); levkocitoza; vrednost C-reaktivnega proteina > 3-kratnik zgornje meje normale; hipoksemija s parcialnim tlakom kisika < 60 mmHg pri dihanju sobnega zraka.
¹ Za izračun UC so uporabili Poissonov model regresije z naključnimi učinki.
² Na 100.000 oseb-let opazovanja. IRR so izračunali kot incidenco v skupini s placebom, od katere so odšteli incidenco v skupini s cepivom, in je matematično enakovredna UC, pomnoženi z incidenco v skupini s placebom.
³ Na podlagi 5-letnega trajanja zaščite. NNV ne izraža stopnje, temveč število primerov, preprečenih pri danem številu cepljenih oseb. Poleg tega NNV vključuje tudi dolžino preskušanja ali trajanje zaščite in se izračuna kot 1, deljeno z zmnožkom IRR in trajanjem zaščite (ali dolžino preskušanja) (= 1/(IRR × trajanje).

Študije imunogenosti pri odraslih, starih 18 let in več, ter starejših

Prag koncentracije serotipno specifičnih pnevmokoknih polisaharidnih protiteles IgG, povezan z zaščito, pri odraslih ni bil določen. Pri vseh ključnih kliničnih preskušanjih je bila serotipno specifična opsonofagocitotna analiza (OPA) uporabljena kot nadomestek za oceno morebitne učinkovitosti proti invazivni pnevmokokni bolezni in pljučnici. Izračunane so bile geometrične sredine titrov (GMT) OPA, izmerjene 1 mesec po vsakem cepljenju. Titri OPA so izraženi kot recipročna vrednost največje razredčitve seruma, ki zmanjša preživetje pnevmokokov za najmanj 50 %.

Ključna preskušanja pri cepivu Prevenar 13 so bila načrtovana z namenom, da bi pokazali, da so odzivi funkcionalnih protiteles OPA za 13 serotipov enakovredni, za nekatere serotipe pa boljši kot pri 12 serotipih, ki so skupni cepivu Prevenar 13 ter odobrenemu 23-valentnemu pnevmokoknemu polisaharidnemu cepivu [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] 1 mesec po cepljenju. Odziv na serotip 6A, ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, so ocenjevali z izkazovanjem 4-kratnega povečanja specifičnega titra OPA nad predimunizacijskimi koncentracijami.

V Evropi in ZDA so izvedli 5 kliničnih študij, s katerimi so ocenjevali imunogenost cepiva Prevenar 13 pri različnih starostnih skupinah v starosti od 18 do 95 let. Iz kliničnih študij s cepivom Prevenar 13 so trenutno na voljo podatki o imunogenosti pri odraslih, starih 18 let in več, vključno z odraslimi, starih 65 let in več, ki so bili predhodno cepljeni z enim ali z več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, 5 let pred vključitvijo v študijo. V vsaki študiji so sodelovali zdravi odrasli in imunokompetentni odrasli s stabilnimi osnovnimi boleznimi, za katere je znano, da pri posameznikih povzročijo nagnjenost k pnevmokokni okužbi (npr. kronična srčnožilna bolezen, kronična pljučna bolezen, vključno z astmo, bolezen ledvic in sladkorna bolezen, kronična bolezen jeter, vključno z alkoholno boleznijo jeter), in odrasli z dejavniki tveganja, kot sta na primer kajenje in zloraba alkohola.

Imunogenost in varnost cepiva Prevenar 13 so dokazali pri odraslih, starih 18 let in več, vključno s tistimi, ki so bili predhodno cepljeni s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Odrasli, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom
V preskušanju, ki je potekalo po načelu neposredne primerjave in je bilo izvedeno pri odraslih osebah, starih od 60 do 64 let, so posamezniki prejeli en sam odmerek bodisi cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. V isti študiji sta druga skupina odraslih v starosti od 50 do 59 let in tretja skupina odraslih v starosti od 18 do 49 let prejeli en sam odmerek cepiva Prevenar 13.

V preglednici 7 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po prejemu odmerka pri 60 do 64 let starih osebah, ki so prejele bodisi en sam odmerek cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, in pri 50 do 59 let starih osebah, ki so prejele en sam odmerek cepiva Prevenar 13.

Preglednica 7: GMT OPA pri odraslih, starih 60 do 64 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13 ali 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPSV23) in pri odraslih, starih 50 do 59 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 v	
	50-59 let	60-64 let	60-64 let	50-59 let v primerjavi		primerjavi s PPSV23,	
	n = 350-384	n = 359-404	n = 367-402	s 60-64 let		60-64 let	
Serotip	GMT	GMT	GMT	GMR	(95 % IZ)	GMR	(95 % IZ)
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	2.833	2.062	1.295	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 [†]	4.328	2.593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3.212	1.984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1.520	1.120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1.726	1.164	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	1.939	1.726	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 Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.
^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.
^c Za serotip 6A[†], ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, je bil statistično pomembno večji odziv definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 2.

Pri odraslih, starih 60 do 64 let, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov OPA po uporabi cepiva Prevenar 13 enakovredne vrednostim geometričnih sredin titrov OPA, ki jih je povzročilo 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo pri 12 serotipih, ki so skupni obema cepivoma. Za 9 serotipov so, kar zadeva titre OPA, pokazali, da so bili statistično pomembno večji pri prejemnikih cepiva Prevenar 13.

Pri odraslih, starih 50 do 59 let, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov OPA pri vseh 13 serotipih pri cepivu Prevenar 13 enakovredne odzivom na cepivo Prevenar 13 pri odraslih, starih 60 do 64 let. Pri 9 serotipih so bili imunski odzivi sorazmerni s starostjo, pri tem pa je pri odraslih v starostni skupini 50 do 59 let prišlo do statistično pomembno večjih odzivov kot pri odraslih, starih 60 do 64 let.

Pri vseh odraslih, starih ≥ 50 let, ki so prejeli en sam odmerek cepiva Prevenar 13, so bili titri OPA na serotip 6A statistično pomembno večji kot pri odraslih, starih ≥ 60 let, ki so prejeli en sam odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni:

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari 50-59 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 45	20 do 1.234
Odrasli, stari 60-64 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 37	19 do 733

V preglednici 8 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po prejemu enkratnega odmerka cepiva Prevenar 13 pri 18 do 49 let starih osebah ter 60 do 64 let starih osebah.

Preglednica 8: GMT OPA pri odraslih, starih 18-49 let in 60-64 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13^{a,b}				
	18-49 let n = 836-866	60-64 let n = 359-404	18-49 let v primerjavi s 60-64 let	
Serotip	GMT^b	GMT^b	GMR	(95 % IZ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4.747	2.062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.

^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.

^c Intervali zaupanja (IZ) za razmerje so povratne transformacije intervala zaupanja, zasnovanega na Studentovi t-porazdelitvi za srednjo vrednost razlike logaritmov merjenj.

Pri odraslih, starih od 18 do 49 let, so bile vrednosti GMT OPA pri vseh 13 serotipih v cepivu Prevenar 13 enakovredne odzivom na cepivo Prevenar 13 pri odraslih, starih od 60 do 64 let.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni.

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari 18-49 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 186	23 do 2.948

Odrasli, ki so bili predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom
Imunske odzive na cepivo Prevenar 13 in 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo so v preskušanju, ki je potekalo po načelu neposredne primerjave, primerjali pri odraslih, starih ≥ 70 let, ki so prejeli en sam odmerek pnevmokoknega polisaharidnega cepiva najmanj 5 let pred študijskim cepljenjem.

V preglednici 9 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po uporabi odmerka pri odraslih, starih ≥ 70 let, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom, ki so prejeli en sam odmerek bodisi cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Preglednica 9: GMT OPA pri odraslih, starih ≥ 70 let, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom, ki so prejeli bodisi cepivo Prevenar 13 bodisi 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPSV23)^{a,b,c}				
Serotip	Prevenar 13	PPSV23	GMT OPA pri cepivu Prevenar v primerjavi s PPSV23	
	n = 400-426	n = 395-445	GMR	(95% IZ)
1	OPA GMT 81	OPA GMT 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	1.261	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 Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.
^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.
^c Za serotip 6A[†], ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, je bil statistično pomembno večji odziv definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 2.

Pri odraslih, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom najmanj 5 let pred klinično študijo, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov (GMT) OPA za cepivo Prevenar 13 enakovredne kot odzivi na 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo za 12 skupnih serotipov. Poleg tega so v tej študiji dokazali statistično pomembno večje vrednosti geometričnih sredin titrov (GMT) OPA za 10 izmed 12 skupnih serotipov. Imunski odzivi na serotip 6A so bili statistično pomembno večji po cepljenju s cepivom Prevenar 13 kot po cepljenju s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se pri odraslih, starih 70 let in več, ki so bili s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom cepljeni najmanj 5 let pred vstopom v študijo, titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni:

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari ≥ 70 let, cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom najmanj 5 let pred vključitvijo v študijo	9 do 122	18 do 381

Imunski odzivi pri posebnih populacijah

Posamezniki s spodaj opisanimi stanji so izpostavljeni povečanemu tveganju za pnevmokokne bolezni. Klinična pomembnost ravni protiteles, ki jih pri teh posebnih populacijah povzročijo cepivo Prevenar 13, ni znana.

Srpastocelična anemija

V Franciji, Italiji, Veliki Britaniji, ZDA, Libanonu, Egiptu in Savdski Arabiji so opravili odprto študijo z eno skupino z 2 odmerkoma cepiva Prevenar 13 z razmikom 6 mesecev pri 158 otrocih in mladostnikih ≥ 6 do < 18 let s srpastocelično anemijo, ki so jih predhodno cepili z enim ali več

odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo. Po prvem cepljenju je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje v primerjavi z ravnimi pred cepljenjem. Po drugem odmerku je bil imunski odziv primerljiv z odzivom po prvem odmerku. Eno leto po drugem odmerku so bile ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, višje kot ravni pred prvim odmerkom cepiva Prevenar 13, razen pri IgG GMC za serotipa 3 in 5, ki sta bila številčno podobna.

Dodatni podatki o imunogenosti cepiva Prevenar (7-valentnega): otroci s srpastocelično anemijo
Imunogenost cepiva Prevenar so preučevali v odprti multicentrični študiji pri 49 dojenčkih s srpastocelično anemijo. Otroke so cepili s cepivom Prevenar (3 odmerki z enomesečnimi presledki od starosti 2 mesecev naprej). Šestinštirideset od teh otrok je pri starosti 15–18 mesecev prejelo tudi 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo. Po primarni imunizaciji je imelo 95,6 % preskušancev ravni protiteles vsaj 0,35 µg/ml za vseh sedem serotipov v cepivu Prevenar. Po polisaharidnem cepljenju so opazili pomembno povečanje koncentracij protiteles proti sedmim serotipom, kar kaže, da je bil imunološki spomin dobro vzpostavljen.

Okužba s HIV

Otroci in odrasli, ki predhodno niso bili cepljeni s pnevmokoknim cepivom

Z virusom HIV okuženi otroci in odrasli z vrednostmi CD4 ≥ 200 celic/µl (povprečje 717,0 celic/µl), virusnim bremenom < 50.000 kopij/ml (povprečje 2.090,0 kopij/ml), brez aktivne, z AIDS-om povezane bolezni in še ne cepljeni s pnevmokoknim cepivom so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13. Nato so skladno s splošnimi priporočili prejeli enkratni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. Odmerke cepiva so prejeli v presledkih po 1 mesec. Imunski odziv so ocenili pri 259-270 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po vsakem odmerku cepiva. Po prvem odmerku je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje od ravni pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv podoben ali večji kot po prvem odmerku.

Odrasli, predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom

Imunski odziv so ocenili pri z virusom HIV okuženih odraslih, starih ≥ 18 let, z vrednostmi CD4 ≥ 200 celic/µl (povprečje 609,1 celic/µl) in virusnim bremenom < 50.000 kopij/ml (povprečje 330,6 kopij/ml), brez aktivne, z AIDS-om povezane bolezni in predhodno cepljenih s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo. Preskušanci so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13, tj. ob vključitvi v študijo in 6 ter 12 mesecev po prvem odmerku cepiva Prevenar 13. Imunski odziv so ocenili pri 231-255 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po vsakem odmerku cepiva Prevenar 13. Po prvem odmerku je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje od ravni pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv podoben ali večji kot po prvem odmerku. V študiji je 162 oseb prejelo en predhodni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, 143 oseb dva predhodna odmerka in 26 oseb več kot dva predhodna odmerka 23-valentnega polisaharidnega cepiva. Pri preskušancih, ki so predhodno prejeli dva ali več odmerkov 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, so opazili podoben imunski odziv kot pri preskušancih, ki so prejeli samo en predhodni odmerek.

Presadek hematopoetskih matičnih celic

Otroci in odrasli s homolognim presadkom hematopoetskih matičnih celic (HSCT), stari ≥ 2 leti, in s popolno hematološko remisijo osnovne bolezni ali zelo dobro delno remisijo limfoma in mieloma so prejeli tri odmerke cepiva Prevenar 13 z vsaj enomesečnimi presledki med odmerki. Prvi odmerek so prejeli od 3 do 6 mesecev po HSCT. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom so prejeli 6 mesecev po tretjem odmerku. En mesec po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 so skladno s splošnimi priporočili prejeli enkratni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. Imunski odziv so ocenili z IgG GMC pri 168-211 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po cepljenju. Cepivo Prevenar 13 je povzročilo povišanje ravni protiteles po vsakem odmerku cepiva Prevenar 13. Po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv statistično pomembno večji za vse serotipe v primerjavi s tretjim odmerkom. V tej študiji niso merili funkcionalnih titrov protiteles (titrov OPA).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku in ponavljajočih se odmerkih, lokalnega prenašanja ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
jantarna kislina
polisorbat 80
voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml suspenzije za injiciranje v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz sive klorobutilne gume brez lateksa, s snemljivo zaporko iz aluminija ter snemljivim pokrovčkom iz polipropilena.

Pakiranja po 1, 5, 10, 25 in 50.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s cepivom

Med shranjevanjem se lahko pojavita bela usedlina in bister supernatant. To ni znak kvarjenja.

Cepivo morate pred uporabo najprej dobro pretresti, da nastane homogena, bela suspenzija. Pred cepljenjem morate cepivo pregledati glede prisotnosti kakršnihkoli vidnih delcev in/ali neobičajne spremembe videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepiva ne smete uporabiti.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeni cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET S CEPIVOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET S CEPIVOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET S CEPIVOM

Datum prve odobritve: 9. december 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. november 2020

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Prevenar 13 suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku
cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:

pnevmokokni polisaharid serotipa 1 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 3 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 4 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 5 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 6A ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 6B ¹	4,4 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 7F ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 9V ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 14 ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 18C ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 19A ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 19F ¹	2,2 µg
pnevmokokni polisaharid serotipa 23F ¹	2,2 µg

¹konjugiran na nosilno beljakovino CRM₁₉₇, adsorbiran na aluminijev fosfat.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 32 µg nosilne beljakovine CRM₁₉₇ in 0,125 mg aluminija.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

To je večodmerna oblika. Glejte poglavje 6.5 za število odmerkov na vsebnik.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (4 odmerki)
Cepivo je homogena, bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih boleznih, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 6 tednov do 17 let.

Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih boleznih in pljučnice, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae*, pri odraslih, starih 18 let in več, ter starejših.

Za podatke glede zaščite proti specifičnim pnevmokoknim serotipom glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Uporaba cepiva Prevenar 13 mora temeljiti na podlagi uradnih priporočil, ki upoštevajo tako tveganje invazivne boleznih in pljučnice v različnih starostnih skupinah ter sočasno prisotne boleznih, kot tudi variabilnost epidemiološke razširjenosti serotipov v različnih zemljepisnih predelih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Sheme cepljenja s cepivom Prevenar 13 morajo temeljiti na uradnih priporočilih.

Odmerjanje

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Priporočljivo je, da se cepljenje pri dojenčkih, ki so prejeli prvi odmerek cepiva Prevenar 13, dokonča s cepivom Prevenar 13.

Dojenčki, stari od 6 tednov do 6 mesecev

Osnovna shema s tremi odmerki

Priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štiri odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja za dojenčke sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi že pri starosti šestih tednov. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca.

Osnovna shema z dvema odmerkoma

Če se cepivo Prevenar 13 uporablja v okviru rutinskega programa cepljenja dojenčkov, lahko pride v poštev tudi shema cepljenja s tremi odmerki po 0,5 ml. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi od starosti 2 mesecev naprej, cepljenje z drugim odmerkom pa 2 meseca po cepljenju s prvim odmerkom. Cepljenje s tretjim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca (glejte poglavje 5.1).

Nedonošenčki (< 37 tednov nosečnosti)

Pri nedonošenčkih priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štiri odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja za dojenčke sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi že pri starosti šestih tednov. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Predhodno necepljeni dojenčki in otroci, stari 7 mesecev ali več

Dojenčki, stari od 7 do 11 mesecev

Dva odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s tretjim odmerkom je priporočljivo v drugem letu življenja.

Otroci, stari od 12 do 23 mesecev

Dva odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma morata miniti vsaj dva meseca (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki, stari od 2 do 17 let

En sam odmerek po 0,5 ml.

Shema cepljenja s cepivom Prevenar 13 za dojenčke in otroke, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar (7-valentno) (serotipi *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F)

Cepivo Prevenar 13 vsebuje istih 7 serotipov kot cepivo Prevenar na isti nosilni beljakovini CRM₁₉₇.

Pri dojenčkih in otrocih, pri katerih se je cepljenje začelo s cepivom Prevenar, se lahko preide na cepivo Prevenar 13 kadarkoli med shemo.

Majhni otroci (12-59 mesecev), ki so bili popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim)
Majhni otroci, ki so popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim), morajo prejeti en 0,5 ml odmerek cepiva Prevenar 13 za sprožitev imunskih odgovorov na 6 dodatnih serotipov. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega) (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let

Otroci, stari od 5 do 17 let, lahko prejmejo enkratni odmerek cepiva Prevenar 13, če so bili predhodno cepljeni z enim ali več odmerki cepiva Prevenar. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega) (glejte poglavje 5.1).

Odrasli, stari 18 let in več, ter starejši

En sam odmerek.

Potreba po ponovnem cepljenju z naslednjim odmerkom cepiva Prevenar 13 ni bila dokazana.

Ne glede na to, ali je bil bolnik predhodno že cepljen proti pnevmokokom, je v primeru priporočljive uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva najprej treba dati cepivo Prevenar 13 (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Posebne populacije

Posamezniki, ki so zaradi osnovnih bolezni lahko nagnjeni k invazivni pnevmokokni bolezni (kot je srpastocelična anemija ali okužba s HIV), vključno z osebami, ki so bile predhodno cepljene z enim ali več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, lahko prejmejo vsaj en odmerek cepiva Prevenar 13 (glejte poglavje 5.1).

Pri posameznikih s presadkom hematopoetskih matičnih celic (HSCT - *haematopoietic stem cell transplant*) priporočeno shemo cepljenja sestavljajo štirje odmerki cepiva Prevenar 13 po 0,5 ml. Osnovno shemo sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi 3 do 6 mesecev po HSCT. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj 1 mesec. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti 6 mesecev po tretjem odmerku (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno. Pri dojenčkih je najprimernejše mesto injiciranja anterolateralni predel stegna (mišica *vastus lateralis*), pri otrocih in odraslih pa deltoidna mišica nadlakti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali davični toksoid.

Kot pri drugih cepivih je treba tudi cepljenje s cepivom Prevenar 13 odložiti pri osebah, ki imajo hudo akutno vročinsko bolezen. Blažja okužba, na primer prehlad, ni razlog za odložitev cepljenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cepiva Prevenar 13 se ne sme aplicirati intravaskularno.

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki mora biti v takšnem primeru nemudoma na voljo.

S tem cepivom v obliki intramuskularne injekcije ne smemo cepiti posameznikov s trombocitopenijo ali kako drugo motnjo strjevanja krvi, pri kateri je intramuskularno dajanje kontraindicirano. Cepivo se

sme dati subkutano, če je korist cepljenja znatno večja od možnega tveganja (glejte poglavje 5.1).

Cepivo Prevenar 13 ščiti le pred okužbami s serotipi bakterije *Streptococcus pneumoniae*, ki so vključeni v cepivo, ne pa pred okužbami z drugimi mikroorganizmi, ki povzročajo invazivno bolezen, pljučnico ali vnetje srednjega ušesa. Kot velja tudi za druga cepiva, je možno, da cepivo Prevenar 13 pred prevmokoknimi boleznimi ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb. Za najnovejše epidemiološke podatke v vaši državi se posvetujte s pristojno nacionalno organizacijo.

Pri posameznikih z oslabiljeno imunsko odzivnostjo zaradi uporabe imunosupresivnih zdravil, genetske motnje, okužbe z virusom HIV ali drugih vzrokov, je imunski odziv na aktivno imunizacijo lahko zmanjšan.

Podatki o varnosti in imunogenosti za posameznike s srpastocelično anemijo, okužbo s HIV ali presadkom hematopoetskih matičnih celic so omejeni (glejte poglavje 5.1). Podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Prevenar 13 pri posameznikih iz drugih specifičnih skupin imunsko oslabljenih posameznikov (npr. z malignimi boleznimi ali nefrotskim sindromom) niso na voljo, zato je treba potrebo po cepljenju pretehtati individualno.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

V kliničnih študijah je cepivo Prevenar 13 izzvalo imunski odziv na vseh trinajst serotipov, ki so vključeni v cepivo. Imunski odziv za serotip 3 po obnovitvenem odmerku ni porasel nad nivo, ki so ga opazili po osnovnem cepljenju dojenčkov; klinični pomen tega opažanja indukcije imunskega spomina serotipa 3 ni znan (glejte poglavje 5.1).

Deleži bolnikov, ki so se odzvali s tvorbo delujočih protiteles (titri OPA \geq 1:8) za serotipe 1, 3 in 5, so bili veliki. Vendar pa so bile geometrične sredine titrov OPA manjše kot tiste proti posameznim preostalim dodatnim serotipom cepiva; klinični pomen tega opažanja za učinkovitost zaščite ni znan (glejte poglavje 5.1).

Omejeni podatki kažejo, da 7-valentno cepivo Prevenar (osnovno cepljenje s tremi odmerki) pri dojenčkih s srpastocelično anemijo sproži sprejemljiv imunski odziv s podobnim varnostnim profilom kot so ga opazili pri skupinah, ki nimajo velikega tveganja (glejte poglavje 5.1).

Pri otrocih, mlajših od 2 let, je treba uporabiti starosti primerno shemo cepljenja s cepivom Prevenar 13 (glejte poglavje 4.2). Uporaba konjugiranega cepiva proti pnevmokokom ne nadomesti uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva pri otrocih, starih \geq 2 leti, s stanji, kot so srpastocelična anemija, asplenija, okužba z virusom HIV, kronične bolezni ali imunska kompromitiranost, zaradi katerih obstaja večje tveganje za invazivno bolezen, ki jo povzroča bakterija *Streptococcus pneumoniae*. Otroci z večjim tveganjem, stari \geq 24 mesecev, morajo prejeti 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo kadarkoli je to potrebno, tudi če so že bili cepljeni s cepivom Prevenar 13. Časovni presledek med cepljenjem s 13-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (Prevenar 13) in 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom mora biti vsaj 8 tednov. Ni podatkov, ki bi kazali, ali uporaba 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva pri otrocih, ki še niso bili cepljeni, ali pri otrocih, ki so že bili cepljeni s cepivom Prevenar 13, povzroči zmanjšano odzivnost na nadaljnje odmerke cepiva Prevenar 13.

Pri osnovnem cepljenju veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkov (rojenih pred ali v 28. tednu nosečnosti), še posebej tistih z respiratorno nezrelostjo v anamnezi, je treba upoštevati možnost pojava apneje in potrebo po 48-urnem do 72-urnem spremljanju pljučne funkcije. Ker je korist cepljenja v tej skupini dojenčkov velika, se cepljenja ne sme izpustiti ali odložiti.

Za serotipe, ki jih vsebuje cepivo, pričakujemo, da bo zaščita pred vnetjem srednjega ušesa manjša kot zaščita pred invazivnimi boleznimi. Ker vnetje srednjega ušesa poleg pnevmokoknih serotipov, ki jih

vsebuje cepivo, povzročajo še številni drugi mikroorganizmi, pričakujemo, da bo zaščita pred vnetjem srednjega ušesa majhna (glejte poglavje 5.1).

Pri sočasni uporabi cepiva Prevenar 13 s cepivom Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) je stopnja vročinskih reakcij podobna kot pri sočasni uporabi cepiva Prevenar (7-valentnega) in cepiva Infanrix hexa (glejte poglavje 4.8). Pri sočasni uporabi cepiva Prevenar 13 s cepivom Infanrix hexa so opazili zvečano stopnjo poročanja konvulzij (z vročino ali brez nje) ter epizod hipotonije in zmanjšane odzivnosti (glejte poglavje 4.8).

Pri otrocih z napadi krčev ali z anamnezo vročinskih krčev in vseh otrocih, ki prejmejo cepivo Prevenar 13 skupaj s cepivom proti oslovskemu kašlju s celimi celicami, je treba uvesti zdravljenje vročine v skladu z nacionalnimi smernicami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Cepivo Prevenar 13 se lahko uporablja skupaj s katerimkoli od naslednjih antigenov, bodisi v obliki monovalentnih ali kombiniranih cepiv: s cepivom proti davici, tetanusu, z acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju ali s cepivom proti oslovskemu kašlju s celimi celicami, s cepivom proti *Haemophilus influenzae* tipa b, z inaktiviranim cepivom proti poliomielitisu, s cepivom proti hepatitisu B (glejte poglavje 4.4 za navodila glede cepiva Infanrix hexa), s cepivom proti meningokokom serološke skupine C, s cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam in rotavirusom.

Otrokom, ki so prejeli ustrezno osnovno cepljenje s cepivom Prevenar 13 (skladno z lokalnimi priporočili), lahko med 12. in 23. mesecem cepivo Prevenar 13 dajemo tudi sočasno s polisaharidnim cepivom proti meningokokom seroloških skupin A, C, W in Y, konjugiranim na tetanusni toksoid.

Podatki iz klinične študije, izvedene v obdobju trženja, ki je ocenjevala vpliv profilaktične uporabe antipiretikov (ibuprofena in paracetamola) na imunski odziv na cepivo Prevenar 13, kažejo, da lahko uporaba paracetamola sočasno ali v istem dnevu kot cepljenje zmanjša imunski odziv na cepivo Prevenar 13 pri cepljenju dojenčkov. Odzivi na obnovitveni odmerek, dan pri 12 mesecih starosti, so bili nespremenjeni. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Podatki o sočasni uporabi z drugimi cepivi trenutno niso na voljo.

Odrasli, stari od 18 do 49 let

Podatki o sočasni uporabi z drugimi cepivi niso na voljo.

Odrasli, stari 50 let in več

Cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s sezonskim trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV - *Trivalent Influenza Vaccine*).

V dveh študijah pri odraslih, starih 50-59 let ter 65 let in več, so dokazali, da cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV). Odzivi na vse tri antigene TIV ob sočasnem dajanju cepiva TIV in cepiva Prevenar 13 so bili primerljivi z odzivi ob dajanju cepiva TIV samega.

Ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva TIV je bil imunski odziv na cepivo Prevenar 13 slabši kot ob samostojnem dajanju cepiva Prevenar 13, vendar ni bilo dolgoročnega vpliva na raven cirkulirajočih protiteles.

V tretji študiji pri odraslih, starih 50-93 let, so dokazali, da cepivo Prevenar 13 lahko dajemo sočasno s sezonskim štirivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (QIV - *Quadrivalent Influenza Vaccine*). Imunski odzivi na vse štiri seve cepiva QIV so bili, ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva QIV, enakovredni odzivom ob samostojnem dajanju cepiva QIV.

Imunski odzivi na cepivo Prevenar 13 so bili, ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 in cepiva QIV, enakovredni odzivom ob samostojnem dajanju cepiva Prevenar 13. Kot pri sočasni uporabi s trivalentnimi cepivi so bili imunski odzivi na nekatere pnevmokokne serotipe slabši ob sočasnem dajanju obeh cepiv.

Sočasne uporabe z drugimi cepivi niso raziskali.

Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta.

Sočasnega dajanja cepiva Prevenar 13 in 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva niso raziskali. V kliničnih študijah, v katerih so cepivo Prevenar 13 dali 1 leto po 23-valentnem pnevmokoknem polisaharidnem cepivu, so bili imunski odzivi za vse serološke tipe slabši v primerjavi z odzivi ob dajanju cepiva Prevenar 13 posameznikom, ki predhodno niso bili imunizirani s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom. Klinični pomen tega ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi 13-valentnega pnevmokoknega konjugiranega cepiva pri nosečnicah ni. Zato se je treba uporabiti cepiva Prevenar 13 med nosečnostjo izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo pri človeku izloča v mleko.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednega ali posrednega škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Prevenar 13 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar lahko nekateri neželeni učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Analiza stopenj poročanja iz obdobja trženja cepiva kaže na možnost zvečanja tveganja za konvulzije z vročino ali brez nje ter epizode hipotonije in zmanjšane odzivnosti, kadar primerjamo skupino, ki je prejela cepivo Prevenar 13 sočasno s cepivom Infanrix hexa, s skupino, ki je prejela samo cepivo Prevenar 13.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah ali v obdobju trženja (za vse starostne skupine), so v tem poglavju navedeni po organskih sistemih po padajoči pogostnosti in resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Varnost cepiva je bila ocenjena v nadzorovanih kliničnih študijah, v katerih je 4.429 zdravih dojenčkov prejelo 14.267 odmerkov cepiva. Dojenčki so bili ob prejemu prvega odmerka cepiva stari 6 tednov ali več, obnovitveni odmerek pa so prejeli v starosti od 11 do 16 mesecev. V vseh študijah pri dojenčkih so dojenčki cepivo Prevenar 13 prejeli skupaj z rutinskimi otroškimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

Varnost je bila ocenjena tudi pri 354 predhodno necepljenih otrocih (starih od 7 mesecev do 5 let).

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri otrocih, starih od 6 tednov do 5 let, so bili reakcije na mestu cepljenja, vročina, razdražljivost, zmanjšan apetit in podaljšan ali skrajšan čas spanja.

V kliničnih študijah pri otrocih, ki so bili cepljeni pri 2, 3 ali 4 mesecih starosti, so pri sočasni uporabi cepiva Prevenar (7-valentnega) s cepivom Infanrix hexa pogosteje poročali o zvišani telesni temperaturi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (28,3 % do 42,3 %) kot pri otrocih, ki so prejeli samo cepivo Infanrix hexa (15,6 % do 23,1 %). Po obnovitvenem odmerku, prejetem pri 12 do 15 mesecih starosti, so o zvišani telesni temperaturi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ poročali pri 50,0 % otrok, ki so prejeli cepivo Prevenar (7-valentno) skupaj s cepivom Infanrix hexa, v primerjavi s 33,6 % otrok, ki so prejeli samo cepivo Infanrix hexa. Te reakcije so bile večinoma zmerne (temperatura nižja ali enaka 39°C) in prehodne.

Pri otrocih, starejših od 12 mesecev, so med osnovnim cepljenjem s cepivom Prevenar 13 pogosteje poročali o reakcijah na mestu cepljenja kot pri dojenčkih.

Neželeni učinki iz kliničnih študij

V kliničnih študijah je bil varnostni profil cepiva Prevenar 13 podoben kot pri cepivu Prevenar. Naslednji podatki o pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih iz kliničnih študij cepiva Prevenar 13:

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom obraza, dispnejo in bronhospazmom

Bolezni živčevja:

Občasni: konvulzije (vključno z vročinskimi konvulzijami)

Redki: epizoda hipotonije in zmanjšane odzivnosti

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Pogosti: bruhanje, diareja

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj

Občasni: urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: pireksija, razdražljivost, rdečina, zatrdlina/oteklina ali bolečina/občutljivost na mestu cepljenja, somnolenca, motnje spanja; rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja 2,5 cm-7,0 cm v premeru (po cepljenju z obnovitvenim odmerkom in pri starejših otrocih [starih od 2 leti do 5 let])

Pogosti: pireksija $> 39^{\circ}\text{C}$, motena gibljivost na mestu cepljenja (zaradi bolečine), rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja 2,5 cm-7,0 cm v premeru (po shemi cepljenja za dojenčke)

Občasni: rdečina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja $> 7,0$ cm, jok

Dodatne informacije pri posebnih populacijah:

Apneja pri veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkih (rojenih pred 28. tednom ali v 28. tednu nosečnosti) (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Varnost je bila ocenjena pri 592 otrocih (294 otrok, starih od 5 do 10 let, ki so bili predhodno cepljeni z vsaj enim odmerkom cepiva Prevenar in 298 otrok, starih od 10 do 17 let, ki niso prejeli pnevmokoknega cepiva).

Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, so bili:

Bolezni živčnega sistema:

Pogosti: glavobol

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Pogosti: bruhanje, diareja

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, urtikarija ali urtikariji podoben izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: razdražljivost; rdečina, zatrdlina/oteklina ali bolečina/občutljivost na mestu cepljenja; somnolenca, motnje spanja; občutljivost na mestu cepljenja (vključno z motnjami gibanja)

Pogosti: pireksija

Drugi neželeni učinki, opaženi pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 tednov do 5 let, so lahko prisotni tudi pri tej starostni skupini, vendar jih v tej študiji niso opazili, verjetno zaradi majhne velikosti vzorca.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Pri otrocih in mladostnikih s srpastocelično anemijo, okužbo z virusom HIV ali presadkom hematopoetskih matičnih celic je pogostnost neželenih učinkov podobna, z izjemo glavobola, bruhanja, diareje, pireksije, utrujenosti, artralgijske in mialgijske, ki so bili zelo pogosti.

Odrasli, stari 18 let in več, ter starejši

Varnost je bila ocenjena v 7 kliničnih študijah, v katere je bilo vključenih 91.593 odraslih v starosti od 18 do 101 leta. Cepivo Prevenar 13 so dali 48.806 odraslim; 2.616 (5,4 %), starih od 50 do 64 let, in 45.291 (92,8 %), starih 65 let in več. Ena od sedmih študij je vključevala skupino odraslih (n = 899), starih od 18 do 49 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13 in niso bili predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom. 1.916 odraslih prejemnikov cepiva Prevenar 13 je vsaj 3 leta pred študijskim cepljenjem prejelo 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo, 46.890 pa jih predhodno ni prejelo 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Trend zmanjševanja pogostnosti neželenih učinkov je bil povezan z večjo starostjo; pri odraslih, starejših od 65 let (ne glede na to, ali so bili predhodno že cepljeni proti pnevmokokom), so poročali o manj neželenih učinkih kot pri mlajših odraslih, neželeni učinki pa so se na splošno najpogosteje pojavljali pri najmlajših odraslih, starih od 18 do 29 let.

V celoti so bile kategorije pogostnosti podobne za vse starostne skupine, razen pri bruhanju, ki je bilo zelo pogosto ($\geq 1/10$) pri odraslih, starih od 18 do 49 let, in pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) v vseh drugih starostnih skupinah; pireksija pa je bila zelo pogosta pri odraslih, starih od 18 do 29 let, in pogosta v vseh drugih starostnih skupinah. Huda bolečina/občutljivost na mestu cepljenja in močno omejena

sposobnost gibanja roke je bila zelo pogosta pri odraslih, starih od 18 do 39 let, in pogosta v vseh drugih starostnih skupinah.

Neželeni učinki iz kliničnih študij

Poročila o lokalnih reakcijah in sistemskih učinkih so bila po vsakem cepljenju pridobljena dnevno v obdobju 14 dni v 6 kliničnih študijah in v obdobju 7 dni v sedmi klinični študiji. Naslednji podatki o pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih iz kliničnih študij cepiva Prevenar 13 pri odraslih:

Presnovne in prehranske motnje:

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Bolezni živčevja:

Zelo pogosti: glavoboli

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: diareja, bruhanje (pri odraslih, starih od 18 do 49 let)

Pogosti: bruhanje (pri odraslih, starih 50 let in več)

Občasni: navzea

Bolezni imunskega sistema:

Občasni: preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom obraza, dispnejo in bronhospazmom

Bolezni kože in podkožja:

Zelo pogosti: izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: mrzlica, utrujenost, rdečina na mestu cepljenja, zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja, bolečina/občutljivost na mestu cepljenja (huda bolečina/občutljivost na mestu cepljenja zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 39 let); omejena sposobnost gibanja roke (močno omejena sposobnost gibanja roke zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 39 let)

Pogosti: pireksija (zelo pogosto pri odraslih, starih od 18 do 29 let)

Občasni: limfadenopatija, omejena na mesto cepljenja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Zelo pogosti: artralgiya, mialgiya

V celoti ni bilo pomembnih razlik v pogostnosti neželenih učinkov, če so cepivo Prevenar 13 dali odraslim, ki so bili predhodno cepljeni s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Pogostnost neželenih učinkov pri odraslih z okužbo s HIV je bila podobna, z izjemo pireksije in bruhanja, ki sta bila zelo pogosta, in navzee, ki je bila pogosta.

Pogostnost neželenih učinkov pri odraslih s presadkom hematopoetskih matičnih celic je bila podobna, z izjemo pireksije in bruhanja, ki sta bila zelo pogosta.

Večja pogostnost nekaterih poročanih sistemskih reakcij je bila opažena ob sočasnem dajanju cepiva Prevenar 13 s trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi (TIV) v primerjavi s samostojno danim cepivom TIV (glavobol, mrzlica, izpuščaj, zmanjšan apetit, artralgiya in mialgiya) ali samostojno danim cepivom Prevenar 13 (glavobol, utrujenost, mrzlica, zmanjšan apetit in artralgiya).

Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja cepiva Prevenar 13

Naslednji neželeni učinki veljajo za neželene učinke cepiva Prevenar 13; ker ti učinki izvirajo iz spontanih poročil, pogostnosti ni mogoče določiti in je torej opredeljena kot neznana.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

limfadenopatija (omejena na predel mesta cepljenja)

Bolezni imunskega sistema:

anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno s šokom; angioedem

Bolezni kože in podkožja:

multiformni eritem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

urtikarija na mestu cepljenja, dermatitis na mestu cepljenja, pruritus na mestu cepljenja, rdečica

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih cepiva po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji cepiva. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku cepiva na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri dojenčkih in otrocih obstajajo poročila o prevelikem odmerjanju cepiva Prevenar 13 v smislu dajanja zaporednih odmerkov cepiva v krajšem časovnem obdobju od priporočenega. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, enaki tistim, o katerih so poročali pri uporabi odmerkov v okviru priporočenih pediatričnih shem cepiva Prevenar 13.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti pnevmokoknim infekcijam; oznaka ATC: J07AL02.

Cepivo Prevenar 13 vsebuje istih 7 pnevmokoknih kapsularnih polisaharidov kot cepivo Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) in še 6 dodatnih polisaharidov (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Vsi polisaharidi so konjugirani na nosilno beljakovino CRM₁₉₇.

Breme bolezni

Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let

Na osnovi raziskav razširjenosti serotipov, opravljenih v Evropi pred uvedbo cepiva Prevenar, ocenjujejo, da cepivo Prevenar 13 pokriva od 73 do 100 % (odvisno od države) serotipov, ki povzročajo invazivno pnevmokokno bolezen pri otrocih, mlajših od 5 let. V tej starostni skupini serotipi 1, 3, 5, 6A, 7F in 19A povzročajo od 15,6 % do 59,7 % invazivnih bolezni, odvisno od države, preučevanega časovnega obdobja in uporabe cepiva Prevenar.

Akutno vnetje srednjega ušesa je pogosta otroška bolezen z različnimi vzroki. Bakterije so lahko odgovorne za od 60 do 70 % kliničnih epizod akutnega vnetja srednjega ušesa. *S. pneumoniae* je eden najpogostejših vzrokov bakterijskega akutnega vnetja srednjega ušesa po vsem svetu.

Ocenjujejo, da cepivo Prevenar 13 pokriva več kot 90 % serotipov, ki povzročajo proti protimikrobnim zdravilom odporne invazivne pnevmokokne bolezni.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, je incidenca pnevmokokne bolezni majhna, vendar pa pri tistih s sočasno prisotnimi boleznimi obstaja povečano tveganje obolevnosti in smrtnosti.

Odrasli ≥ 18 let in starejši

Pljučnica je najpogostejša klinična slika pnevmokokne bolezni pri odraslih.

Poročana incidenca zunajbolnišnične pljučnice (CAP – *Community-Acquired Pneumonia*) in invazivne pnevmokokne bolezni (IPD – *Invasive Pneumococcal Disease*) se v Evropi razlikuje od države do države, po 50. letu se povečuje s starostjo in je največja pri posameznikih, starih ≥ 65 let. Najpogostejši vzrok CAP je *S. pneumoniae*, ki v razvitih državah povzroči približno 30 % vseh primerov CAP, kjer je potrebna hospitalizacija odraslih bolnikov.

Pljučnica z bakteriemijo (približno 80 % primerov IPD pri odraslih), bakteriemija brez žarišča in meningitis so najpogostejše pojavne oblike IPD pri odraslih. Po podatkih opazovalnih študij po začetku uporabe cepiva Prevenar (vendar pred začetkom uporabe cepiva Prevenar 13) v programih cepljenja otrok, so pnevmokokni serotipi v cepivu Prevenar 13 odgovorni za najmanj 50-76 % (odvisno od države) IPD pri odraslih.

Tveganje za CAP in IPD pri odraslih se poveča tudi v prisotnosti kroničnih osnovnih bolezni, zlasti anatomske ali funkcionalne asplenije, sladkorne bolezni, astme, kronične kardiovaskularne, pulmonalne, ledvične ali jetrne bolezni, največje pa je pri bolnikih z imunosupresijo, kot so bolniki z malignimi hematološkimi boleznimi ali okužbo s HIV.

Klinične študije imunogenosti cepiva Prevenar 13 pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih

Učinkovitosti cepiva Prevenar 13 za zaščito pred IPD niso preučevali. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ocena možne učinkovitosti zaščite pred IPD pri dojenčkih in majhnih otrocih temelji na primerjavi imunskih odzivov na sedem serotipov, ki so skupni cepivoma Prevenar 13 in Prevenar, za katere je bila dokazana učinkovitost zaščite (za učinkovitost cepiva Prevenar (7-valentnega) pri dojenčkih in otrocih glejte spodaj). Ovrednotili so tudi imunske odzive na 6 dodatnih serotipov.

Študija cepiva Prevenar 13, ki vsebuje konzervans 2-fenoksietanol (2-PE):

Varnost in imunogenost cepiva Prevenar 13 s konzervansom 2-PE (pakiranje v večodmernem vsebniku), uporabljenega pri zdravih dojenčkih v 8., 12. in 16. tednu starosti, so primerjali z varnostjo in imunogenostjo cepiva Prevenar 13 brez dodanega konzervansa (250 dojenčkov v vsaki skupini).

Imunske odzive proti pnevmokoku so primerjali z merili enakovrednosti, med drugim: odstotni delež preskušancev z vrednostjo za antipolisaharidni serotip specifičnih IgG v serumu $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ in primerjava geometričnih srednjih koncentracij (GMC) IgG en mesec po shemi za dojenčke. Poleg tega so primerjali titre funkcionalnih protiteles (OPA) GMT med preskušanci, ki so prejeli cepivo Prevenar 13 s konzervansom 2-PE, in preskušanci, ki so prejeli cepivo Prevenar 13 brez tega konzervansa.

Enakovrednost za delež preskušancev, ki so dosegli koncentracijo IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, je bila dokazana za vseh 13 serotipov (spodnja meja 97,5 % IZ za razliko v deležu preskušancev z odzivom $0,35 \mu\text{g/ml}$ med skupinami je bila $> -10 \%$). Poleg tega je vseh 13 serotipov ustrezalo predhodno določenim

merilom enakovrednosti za IgG GMC (spodnja meja 97,5 % IZ za razmerje GMC [GMR] je bila večja od 0,5).

Ustrezno so bile ravni OPA GMT pri obeh skupinah podobne, razen za serotip 3, kjer je bila raven nižja, in serotip 18C, kjer je bila raven višja pri skupini, ki je prejela Prevenar 13 s konzervansom 2-PE.

Študije cepiva Prevenar 13, ki ne vsebuje konzervansa 2-PE

Imunski odzivi po osnovnem cepljenju dojenčkov s tremi odmerki

V številnih evropskih državah in ZDA so opravili klinične študije z različnimi shemami cepljenja, vključno z dvema randomiziranimi študijama enakovrednosti zdravljenja (v Nemčiji so uporabljali osnovno shemo: 2., 3., 4. mesec [006] in v ZDA osnovno shemo: 2., 4., 6. mesec [004]). V teh dveh študijah so primerjali imunske odzive proti pnevmokoku z nizom meril enakovrednosti, med drugim: odstotni delež preskušancev z vrednostjo za antipolisaharidni serotip specifičnih IgG v serumu $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en mesec po osnovnem cepljenju, primerjava geometričnih srednjih koncentracij IgG (geometrična srednja koncentracija (GMC) ELISA); poleg tega so primerjali titre funkcionalnih protiteles (OPA) med preskušanci, ki so prejeli cepivo Prevenar 13, in preskušanci, ki so prejeli cepivo Prevenar. Za šest dodatnih serotipov so te vrednosti primerjali z najmanjšim odzivom med vsemi sedmimi skupnimi serotipi pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Prevenar.

Primerjave enakovrednosti imunskega odziva za študijo 006, ki temeljijo na deležih dojenčkov, ki so dosegli koncentracijo antipolisaharidnih protiteles IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, so prikazane v preglednici 1. Rezultati za študijo 004 so bili podobni. Enakovrednost zdravljenja s cepivom Prevenar 13 (spodnja meja 95 % IZ za razliko v deležu preskušancev z odzivom $0,35 \mu\text{g/ml}$ med skupinami je bila $> -10 \%$) je bila dokazana za vseh 7 skupnih serotipov, razen za serotip 6B v študiji 006, v študiji 004 pa za serotipa 6B in 9V, ki sta le malo zgrešila mejno vrednost. Vseh sedem skupnih serotipov je ustrezalo predhodno določenim merilom enakovrednosti za geometrično srednjo koncentracijo IgG ELISA. Cepivo Prevenar 13 je za sedem skupnih serotipov izzvalo primerljive, čeprav nekoliko manjše vrednosti protiteles kot cepivo Prevenar. Klinični pomen teh razlik ni znan.

Enakovrednost zdravljenja je bila dokazana za 6 dodatnih serotipov na osnovi deleža dojenčkov, ki so dosegli koncentracijo protiteles $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, in primerjave geometričnih srednjih koncentracij IgG ELISA v študiji 006 in za 5 od 6 serotipov, z izjemo serotipa 3, v študiji 004. Za serotip 3 sta bila odstotka prejemnikov cepiva Prevenar 13 s serumsko koncentracijo IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (študija 006) in 63,5 % (študija 004).

Preglednica 1: Primerjava deleža preskušancev s koncentracijo pnevmokoknih polisaharidnih protiteles IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ po tretjem odmerku sheme cepljenja dojenčkov – študija 006			
Serotipi	Prevenar 13 % (n = 282-285)	7-valentni Prevenar % (n = 277-279)	Razlika (95 % IZ)
Serotipi 7-valentnega cepiva Prevenar			
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)
Dodatni serotipi v cepivu 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)

* Serotip v cepivu Prevenar z najmanjšim deležem odziva v študiji 006 je bil 6B (87,1 %).

Cepivo Prevenar 13 je izzvalo tvorbo funkcionalnih protiteles proti vsem 13 serotipom cepiva v študijah 004 in 006. Za 7 skupnih serotipov niso ugotovili razlik med skupinami, kar se tiče deleža preskušancev s titri OPA $\geq 1:8$. Za vsakega od 7 skupnih serotipov je > 96 % prejemnikov cepiva Prevenar 13 v študiji 006 in > 90 % prejemnikov cepiva Prevenar 13 v študiji 004 doseglo titre OPA $\geq 1:8$ en mesec po osnovnem cepljenju.

Za vsakega od 6 dodatnih serotipov je cepivo Prevenar 13 izzvalo titre OPA $\geq 1:8$ en mesec po osnovnem cepljenju v študijah 004/006 v 91,4 % do 100 %. Geometrične sredine titrov funkcionalnih protiteles (OPA) za serotipe 1, 3 in 5 so bile manjše kot titri posameznih drugih dodatnih serotipov; klinični pomen tega opažanja na učinkovitost zaščite ni znan.

Imunski odzivi po osnovnem cepljenju dojenčkov z dvema odmerkoma

Imunogenost po cepljenju z dvema odmerkoma pri dojenčkih so dokumentirali v štirih študijah. Delež dojenčkov s koncentracijo pnevmokoknih antikapsularnih polisaharidnih IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ en mesec po drugem odmerku se je gibal med 79,6 % in 98,5 % pri 11 od 13 serotipov cepiva. Manjši delež dojenčkov je dosegel ta prag koncentracije protiteles za serotip 6B (27,9 % do 57,3 %) in 23F (55,8 % do 68,1 %) v vseh študijah, v katerih so uporabili 2, 4-mesečno shemo cepljenja, v primerjavi z 58,4 % za serotip 6B in 68,6 % za 23F v študiji, v kateri so uporabili 3, 5-mesečno shemo cepljenja. Po obnovitvenem odmerku so imeli vsi serotipi cepiva, tudi 6B in 23F, imunske odzive skladne z ustreznim osnovnim cepljenjem z dvema odmerkoma. V britanski študiji so bili odzivi funkcionalnih protiteles (OPA) primerljivi pri vseh serotipih, tudi 6B in 23F, v skupini, ki je prejela cepivo Prevenar, in skupini, ki je prejela cepivo Prevenar 13, po osnovni shemi pri dveh in štirih mesecih starosti in po obnovitvenem odmerku pri 12 mesecih starosti. Pri prejemnikih cepiva Prevenar 13 je bil delež preskušancev s titri OPA $\geq 1:8$ vsaj 87 % po shemi cepljenja dojenčkov in vsaj 93 % po obnovitvenem odmerku. Geometrične sredine titrov OPA za serotipe 1, 3 in 5 so bile manjše kot titri posameznih drugih dodatnih serotipov; klinični pomen tega opažanja ni znan.

Odzivi na obnovitveni odmerek po osnovnem cepljenju dojenčkov z dvema odmerkoma in s tremi odmerki

Po obnovitvenem odmerku so se koncentracije protiteles zvečale v primerjavi z vrednostmi pred obnovitvenim odmerkom za vseh 13 serotipov. Koncentracije protiteles po obnovitvenem odmerku so bile pri 12 serotipih večje kot po shemi osnovnega cepljenja za dojenčke. Ta opažanja so v skladu z ustreznim osnovnim cepljenjem (indukcija imunološkega spomina). Imunski odziv za serotip 3 po

obnovitvenem odmerku ni dosegel nivoja, ki so ga opažali po osnovni shemi cepljenja dojenčkov; klinični pomen tega opažanja glede indukcije imunskega spomina za serotip 3 ni znan.

Odzivi protiteles na obnovitvene odmerke po osnovnem cepljenju z dvema ali tremi odmerki za dojenčke so bili primerljivi pri vseh 13 serotipih cepiva.

Pri otrocih, starih od 7 mesecev do 5 let, starosti primerne imunizacijske sheme za dohitevanje (opisane v poglavju 4.2) povzročijo ravni odzivov antikapsularnih polisaharidnih protiteles IgG na vsakega od 13 serotipov, ki so vsaj primerljive s tistimi, ki jih dosežemo po osnovnem cepljenju dojenčkov s tremi odmerki.

Trajanje prisotnosti protiteles in imunološki spomin so ocenjevali v študiji pri zdravih otrocih, ki so prejeli enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 najmanj 2 leti po tem, ko so bili predhodno imunizirani bodisi s 4 odmerki cepiva Prevenar bodisi 3 odmerki cepiva Prevenar za otroke, čemur je sledilo dajanje cepiva Prevenar 13 pri starosti 12 mesecev, bodisi s 4 odmerki cepiva Prevenar 13.

Enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 je pri otrocih v starosti približno 3,4 leta, ne glede na predhodna cepljenja s cepivom Prevenar ali Prevenar 13, povzročil močan odziv protiteles tako za 7 skupnih serotipov kot za 6 dodatnih serotipov pri cepivu Prevenar 13.

Od uvedbe 7-valentnega cepiva Prevenar v letu 2000 podatki iz spremljanja poteka pnevmokokne bolezni niso pokazali, da bi imunost, povzročena s cepivom Prevenar v otroštvu, s časom pojemale.

Nedonošenčki

Varnost in imunogenost cepiva Prevenar 13, uporabljenega pri 2, 3, 4 in 12 mesecih, so ocenili pri približno 100 nedonošenčkih (povprečna ocenjena gestacijska starost 31 tednov, razpon od 26 do 36 tednov) in ju primerjali s približno 100 donošenčki (povprečna ocenjena gestacijska starost 39 tednov, razpon od 37 do 42 tednov).

Imunske odzive nedonošenčkov in donošenčkov so primerjali z deležem preskušancev, ki so dosegli koncentracijo protiteles IgG, ki se vežejo na pnevmokokne polisaharide, ki je $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 mesec po shemi za dojenčke; to je pristop, ki je bil za primerjavo imunogenosti cepiva Prevenar 13 in cepiva Prevenar uporabljen skladno s priporočili SZO.

En mesec po shemi za dojenčke jih je več kot 85 % doseglo koncentracijo protiteles IgG, ki se vežejo na pnevmokokne polisaharide, ki je $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, razen za serotipe 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) in 6B (72,7 %) v skupini z nedonošenčki. Pri teh 3 serotipih je bil delež nedonošenčkov z odzivom pomembno manjši kot pri donošenčkih. Približno en mesec po pediatričnem odmerku je bil delež preskušancev v vsaki skupini, ki je dosegla enak prag za koncentracijo protiteles, $> 97 \%$, razen za serotip 3 (71 % pri nedonošenčkih in 79 % pri donošenčkih). Ni znano, ali pri nedonošenčkih pride do indukcije imunološkega spomina za vse serotipe. Na splošno so bile za serotip značilne ravni IgG GMC pri nedonošenčkih nižje kot pri donošenčkih.

Po shemi za dojenčke so bile ravni OPA GMT pri nedonošenčkih podobne kot pri donošenčkih, razen za serotip 5, kjer je bila raven pri nedonošenčkih nižja. Po pediatričnem odmerku so bile ravni OPA GMT v primerjavi z ravnimi po shemi za dojenčke podobne ali nižje za 4 serotipe (4, 14, 18C in 19F) in statistično pomembno višje za 6 od 13 serotipov (1, 3, 5, 7F, 9V in 19A) pri nedonošenčkih v primerjavi z 10 od 13 serotipov (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A in 23F) pri donošenčkih.

Otroci (12-59 mesecev), ki so bili popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim)

Po dajanju enkratnega odmerka cepiva Prevenar 13 otrokom (v starosti od 12 do 59 mesecev), ki veljajo za popolnoma imunizirane s cepivom Prevenar (7-valentnim) (osnovna shema z bodisi 2 bodisi 3 odmerki ter obnovitveni odmerek), je delež, pri katerem je prišlo do ravni IgG v serumu $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ in titrov OPA $\geq 1:8$, znašal najmanj 90 %. Vendar pa je pri 3 (serotipi 1, 5 in 6A) izmed 6 dodatnih serotipov prišlo do nižje ravni IgG GMC in OPA GMT v primerjavi z otroki, pri katerih je

bilo opravljeno najmanj eno predhodno cepljenje s cepivom Prevenar 13. Klinični pomen nižjih ravni GMC in GMT zaenkrat ni znan.

Necepljeni otroci (12-23 mesecev)

Študije pri necepljenih otrocih (v starosti od 12 do 23 mesecev) s cepivom Prevenar (7-valentnim) so pokazale, da sta bila za to, da bi dosegli koncentracije IgG v serumu za 6B in 23F, podobne tistim, ki so bile izzvane s tremi odmerki za dojenčke, potrebna dva odmerka.

Otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let

V odprti študiji, v kateri je sodelovalo 592 zdravih otrok in mladostnikov, vključno s tistimi z astmo (17,4 %), za katere velja, da so nagnjeni k pnevmokoknim okužbam, je cepivo Prevenar 13 izzvalo imunski odziv na vseh 13 serotipov. Enkratni odmerek cepiva Prevenar 13 so dali otrokom, starim od 5 do 10 let, ki so bili predhodno cepljeni z vsaj enim odmerkom cepiva Prevenar, in otrokom ter mladostnikom, starim od 10 do 17 let, ki niso nikoli prejeli pnevmokoknega cepiva.

Pri obeh skupinah, otrocih, starih od 5 do 10 let, in pri mladostnikih, starih od 10 do 17 let, je bil imunski odziv (merjen s serumskimi IgG) na cepivo Prevenar 13 enakovreden odzivu na cepivo Prevenar, kar se tiče 7 skupnih serotipov, ter enakovreden odzivu na cepivo Prevenar 13 po četrtem odmerku pri dojenčkih, cepljenih pri 2, 4, 6 ter 12-15 mesecih, kar se tiče 6 dodatnih serotipov.

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let, so bile ravni GMT OPA en mesec po cepljenju enakovredne ravnem GMT OPA v starostni skupini 5-10 let za 12 od 13 serotipov (razen serotipa 3).

Imunski odzivi po subkutanem cepljenju

Subkutano cepljenje s cepivom Prevenar 13 so ocenjevali v neprimerjalni študiji pri 185 zdravih japonskih dojenčkih in otrocih, ki so prejeli po 4 odmerke pri 2, 4, 6 in 12-15 mesecih starosti. Študija je pokazala, da sta bili varnost in imunogenost na splošno primerljivi z opažanji v študijah intramuskularne uporabe cepiva.

Učinkovitost cepiva Prevenar 13

Invazivna pnevmokokna bolezen

Podatki, ki jih je objavila ustanova Public Health England, so pokazali, da so v Angliji in Walesu štiri leta po uvedbi cepiva Prevenar z osnovno shemo z dvema odmerkoma za dojenčke ter obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja in 94 % privzemom cepiva ugotovili 98 % (95 % IZ, 95-99) zmanjšanje bolezní, ki jo povzročá 7 serotipov cepiva. Nato se je 4 leta po prehodu na cepivo Prevenar 13 incidenca IPD, ki jo povzročá 7 serotipov v cepivu Prevenar, dodatno zmanjšala od 76 % pri otrocih, mlajših od 2 let, do 91 % pri otrocih, starih od 5 do 14 let. V preglednici 2 so po starostnih skupinah prikazana za serotip specifična zmanjšanja za vsakega od 5 dodatnih serotipov v cepivu Prevenar 13 (primerov IPD zaradi serotipa 5 niso ugotovili), ki so pri otrocih, mlajših od 5 let, znašala od 68 % (serotip 3) do 100 % (serotip 6A). Pomembna zmanjšanja incidence so ugotovili tudi pri starejših skupinah, ki niso bile cepljene s cepivom Prevenar 13 (posredni učinek).

Preglednica 2: Število primerov in zmanjšanje incidence IPD za vsak serotip v obdobju 2013/14 v primerjavi z obdobjem 2008/09-2009/10 (2008/10) po starosti v Angliji in Walesu									
	Stari < 5 let			Stari od 5 do 64 let			Stari ≥ 65 let		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% zmanjšanje incidence (95 % IZ*)
Dodatni serotipi, ki jih vsebuje cepivo 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 %)**
<p>§ Popravljen za delež serotipiziranih vzorcev, manjkajočo starost, imenovalec, primerjan z obdobjem 2009/10, in trend skupne IPD do obdobja 2009/10 (pozneje popravek trenda ni bil uporabljen).</p> <p>* 95 % IZ, ki izhaja iz Poissonovega intervala na podlagi nadrazpršenosti 2,1, ki so jo opazili pri modeliranju vseh podatkov o IPD iz obdobja 2000–06 pred uporabo cepiva Prevenar.</p> <p>** $p < 0,005$ z upoštevanjem 6A, kjer je $p = 0,002$.</p>									

Vnetje srednjega ušesa

V objavljeni študiji, ki so jo opravili v Izraelu, so v sistemu aktivnega spremljanja populacije dokumentirali učinek cepiva Prevenar 13 z osnovno shemo z dvema odmerkoma ter obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja na vnetje srednjega ušesa s kultiviranjem tekočine srednjega ušesa po timpanocentezi pri izraelskih otrocih z vnetjem srednjega ušesa, mlajših od 2 let.

Po uvedbi cepiva Prevenar in pozneje cepiva Prevenar 13 so ugotovili zmanjšanje incidence z 2,1 na 0,1 primera na 1.000 otrok (95 %) za serotipe cepiva Prevenar in serotip 6A ter zmanjšanje incidence z 0,9 na 0,1 primera na 1.000 otrok (89 %) za dodatne serotipe 1, 3, 5, 7F in 19A, ki jih vsebuje cepivo Prevenar 13. Letna celokupna incidenca vnetja srednjega ušesa zaradi pnevmokokov se je med julijem 2004 (pred uvedbo cepiva Prevenar) in junijem 2013 (po uvedbi cepiva Prevenar 13) zmanjšala z 9,6 na 2,1 primera na 1.000 otrok (78 %).

Pljučnica

V multicentrični opazovalni študiji v Franciji, v kateri so primerjali obdobje pred in po prehodu s cepiva Prevenar na cepivo Prevenar 13, so na oddelkih za nujno pomoč ugotovili 16 % (z 2.060 na 1.725 primerov) zmanjšanje vseh primerov CAP pri otrocih, starih od 1 meseca do 15 let.

Zmanjšanje je bilo 53 % (s 167 na 79 primerov) ($p < 0,001$) za primere CAP s pleuralnim izlivom in 63 % (s 64 na 24 primerov) ($p < 0,001$) za mikrobiološko potrjene primere CAP zaradi pnevmokokov. V drugem letu po uvedbi cepiva Prevenar 13 se je skupno število primerov CAP zaradi 6 dodatnih serotipov v cepivu Prevenar 13 zmanjšalo s 27 na 7 izolatov (74 %).

Zmanjšanje primerov pljučnice iz vseh vzrokov je bilo najizrazitejše pri mlajših cepljenih starostnih skupinah, kjer je zmanjšanje znašalo 31,8 % (s 757 na 516 primerov) pri starostni skupini, mlajši od 2 let, in 16,6 % (z 833 na 695 primerov) pri starostni skupini, stari od 2 do 5 let. Incidenca pri starejših, večinoma necepljenih otrocih (starejši od 5 let), se v času trajanja študije ni spremenila.

V potekajočem sistemu spremljanja (od 2004 do 2013) v južnem Izraelu z namenom dokumentiranja učinka cepiva Prevenar in nato cepiva Prevenar 13 z osnovno shemo z dvema odmerkoma ter obnovitvenim odmerkom v drugem letu življenja na CAP pri otrocih, mlajših od 5 let, so po uvedbi cepiva Prevenar 13 ugotovili zmanjšanje ambulantnih obiskov za 68 % (95 % IZ 73; 61) in hospitalizacij zaradi alveolarne CAP za 32 % (95 % IZ 39; 22) v primerjavi z obdobjem pred uvedbo cepiva Prevenar.

Vpliv na nosilstvo v nosnožrelnem prostoru

V nadzorni študiji pri otrocih z akutnim vnetjem srednjega ušesa v Franciji so ocenjevali spremembe v nosilstvu pnevmokoknih serotipov v nosnožrelnem prostoru po začetku uporabe cepiva Prevenar (7-valentnega) in nato še cepiva Prevenar 13. Cepivo Prevenar 13 je v primerjavi s cepivom Prevenar

pomembno zmanjšalo nosilstvo v nosnožrelnem prostoru za 6 dodatnih serotipov (in serotip 6C) v celoti ter za posamezne serotipe 6C, 7F, 19A. Zmanjšanje nosilstva so opazili tudi za serotip 3 (2,5 % v primerjavi z 1,1 %; $p = 0,1$). Nosilstva za serotipa 1 in 5 niso opazili.

Vpliv cepljenja s konjugiranim pnevmokoknim cepivom na nosilstvo v nosnožrelnem prostoru so raziskovali v Izraelu v randomizirani, dvojno slepi študiji, v kateri so dojenčki pri starosti 2, 4, 6 in 12 mesecev prejeli bodisi cepivo Prevenar 13 bodisi cepivo Prevenar (7-valentno). Cepivo Prevenar 13 je v primerjavi s cepivom Prevenar pomembno zmanjšalo na novo ugotovljeno naselitev nosnožrelnega prostora za 6 dodatnih serotipov (in serotip 6C) v celoti ter za posamezne serotipe 1, 6A, 6C, 7F, 19A. Za serotip 3 niso opazili zmanjšanja, pri serotipu 5 pa je bila kolonizacija preveč redka, da bi lahko ocenili vpliv. Za 6 od preostalih 7 skupnih serotipov so opazili podobno naselitev nosnožrelnega prostora pri obeh cepivih; za serotip 19F pa so opazili pomembno zmanjšanje.

V tej študiji so dokumentirali zmanjšanja *S. pneumoniae* serotipov 19A, 19F in 6A, ki niso bili dovzetni za številne antibiotike. Zmanjšanja so znašala od 34 % do 62 %, odvisno od serotipa in antibiotika.

Učinkovitost zaščite dojenčkov in otrok s cepivom Prevenar (7-valentno cepivo)

Učinkovitost 7-valentnega cepiva Prevenar so ovrednotili z dvema večjima kliničnima študijama – s severnokaliifornijsko študijo Northern California Kaiser Permanente (NCKP) in finsko študijo vnetja srednjega ušesa (FinOM). Obe študiji sta bili randomizirani, dvojno slepi študiji z aktivnimi kontrolami, v katerih so bili dojenčki randomizirani, da bodo pri 2, 4, 6 in 12-15 mesecih starosti v zaporedju štirih odmerkov prejeli bodisi cepivo Prevenar bodisi kontrolno cepivo (NCKP, cepivo proti meningokokom serološke skupine C, konjugirano s CRM [MnCC]; FinOM, cepivo proti hepatitisu B). Rezultati učinkovitosti iz teh študij (za invazivno pnevmokokno bolezen, pljučnico in akutno vnetje srednjega ušesa) so predstavljeni spodaj (preglednica 3).

Preglednica 3: Povzetek učinkovitosti 7-valentnega cepiva Prevenar¹			
Test	n	UC²	95 % IZ
NCKP: invazivne pnevmokokne bolezni, povzročene s serotipom, ki ga vsebuje cepivo ³	30.258	97 %	85, 100
NCKP: klinična pljučnica z nenormalnim rentgenogramom prsnega koša	23.746	35 %	4, 56
NCKP: akutno vnetje srednjega ušesa ⁴	23.746		
Vse epizode		7 %	4, 10
Ponavljajoča se akutna vnetja srednjega ušesa (3 epizode v 6 mesecih ali 4 epizode v 1 letu)		9 %	3, 15
Ponavljajoča se akutna vnetja srednjega ušesa (5 epizod v 6 mesecih ali 6 epizod v 1 letu)		23 %	7, 36
Vstavev timpanične cevke		20 %	2, 35
FinOM: akutno vnetje srednjega ušesa	1.662		
Vse epizode		6 %	-4, 16
Vsa pnevmokokna akutna vnetja srednjega ušesa		34 %	21, 45
Akutno vnetje srednjega ušesa, povzročeno s serotipom, ki ga vsebuje cepivo		57 %	44, 67
¹ Po protokolu			
² Učinkovitost cepiva			
³ Od oktobra 1995 do 20. aprila 1999			
⁴ Od oktobra 1995 do 30. aprila 1998			

Učinkovitost (7-valentnega) cepiva Prevenar

Učinkovitost (neposredni in posredni učinek) 7-valentnega cepiva Prevenar proti pnevmokoknim boleznim so vrednotili v programih osnovnega cepljenja dojenčkov s tremi odmerki in z dvema odmerkoma, v obeh primerih z obnovitvenim odmerkom (preglednica 4). Zaradi razširjene uporabe cepiva Prevenar se je incidenca invazivnih pnevmokoknih bolezni dosledno in znatno zmanjšala.

Z metodo presejanja so učinkovitost, specifično za serotip, za 2 odmerka do starosti 1 leta v Veliki Britaniji ocenili na 66 % (-29, 91 %) oziroma 100 % (25, 100 %) za serotip 6B oziroma 23F.

Preglednica 4: Povzetek učinkovitosti 7-valentnega cepiva Prevenar proti invazivnim pnevmokoknim boleznim			
Država (leto uvedbe)	Priporočena shema	Zmanjšanje boleznih, %	95 % IZ
VB (Anglija & Wales) ¹ (2006)	2., 4., + 13. mesec	<u>Serotipi cepiva:</u> dva odmerka pred dopolnjeno starostjo 1 leta: 85 %	49, 95 %
ZDA (2000)	2., 4., 6., +12.-15. mesec	Serotipi cepiva: 98 % Vsi serotipi: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Otroci < 5 ²		Serotipi cepiva: 76 % Vsi serotipi: 38 %	NA NA
Osebe ≥ 65 ³		Vsi serotipi: 73 % <u>Serotipi cepiva:</u> shema cepljenja dojenčkov z 2 odmerkoma: 99 % dokončana shema: 100 %	NA 92, 100 % 82, 100 %
¹ Otroci, mlajši od 2 let. Izračunana učinkovitost cepiva v juniju 2008 (Broomova metoda). ² Podatki iz leta 2005. ³ Podatki iz leta 2004. ⁴ Otroci, mlajši od 5 let. Januar 2005 do december 2007. Celotna učinkovitost za rutinsko shemo 2+1 še ni na voljo. NA = podatki niso na voljo.			

Akutno vnetje srednjega ušesa

Učinkovitost cepiva Prevenar v shemi 3+1 so po njegovi uvedbi v nacionalni program cepljenja opazili tudi proti akutnemu vnetju srednjega ušesa in pljučnici. V retrospektivnem vrednotenju velike baze podatkov ameriške zavarovalnice so se pri otrocih, mlajših od 2 let, obiski zaradi akutnega vnetja srednjega ušesa zmanjšali za 42,7 % (95 % IZ, 42,4-43,1 %), število receptov za akutno vnetje srednjega ušesa pa za 41,9 % v primerjavi z izhodiščem pred odobritvijo cepiva (2004 proti 1997-99). V podobni analizi so se sprejemi na zdravljenje v bolnišnico zaradi pljučnice ne glede na vzrok zmanjšali za 52,4 %, ambulantni pregledi pa za 41,1 %. Za tiste dogodke, ki so bili posebej identificirani kot pnevmokokna pljučnica, so se pri otrocih, mlajših od 2 let, hospitalizacije in ambulantni obiski zmanjšali za 57,6 % oziroma 46,9 % v primerjavi z izhodiščem pred odobritvijo cepiva (2004 proti 1997-99). Medtem ko iz tovrstnih opazovalnih analiz ne moremo sklepati na neposreden vzrok in posledico, te ugotovitve kažejo, da ima cepivo Prevenar pri ciljni populaciji pomembno vlogo pri zmanjševanju bremena bolezni sluznic (akutno vnetje srednjega ušesa in pljučnica).

Študija učinkovitosti pri odraslih, starih 65 let in več

Učinkovitost proti CAP in IPD, povzročenima z vrsto, prisotno v cepivu (VT – *vaccine-type*), so ocenili v obsežni, randomizirani, dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji (CAPiTA - *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) na Nizozemskem. Eno cepljenje s cepivom Prevenar 13 ali placebom v razmerju randomizacije 1:1 je prejelo 84.496 preskušancev, starih 65 let in več.

V študijo CAPiTA so bili vključeni prostovoljci, stari 65 let in več, katerih demografske in zdravstvene značilnosti se lahko razlikujejo od tistih, ki se želijo cepiti.

Prvo epizodo pljučnice, ki je zahtevala hospitalizacijo in je bila potrjena z rentgenskim slikanjem prsnega koša, so odkrili pri približno 2 % te populacije (n = 1.814 preskušancev), od katerih je v populaciji po protokolu in v modificirani populaciji, ki jo nameravamo zdraviti (mITT – *modified*

intent to treat), 329 preskušancev imelo potrjeno pnevmokokno CAP, 182 oseb pa potrjeno CAP zaradi VT-pnevmokoka.

Učinkovitost je bila dokazana za primarni in sekundarna opazovana dogodka v populaciji po protokolu (preglednica 5).

Preglednica 5: Učinkovitost cepiva (UC) za primarni in sekundarna opazovana dogodka v študiji CAPiTA (populacija po protokolu)					
Opazovani dogodek učinkovitosti	Primeri			UC (%) (95,2 % IZ)	Vrednost p
	Skupaj	Skupina s cepivom Prevenar 13	Skupina s placebo		
<i>Primarni opazovani dogodek</i>					
Prva epizoda potrjene VT-pnevmokokne CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Sekundarna opazovana dogodka</i>					
Prva epizoda potrjene NB/NI¹ VT-pnevmokokne CAP	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Prva epizoda VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – nebakteriemijska/neinvazivna ² VT-IPD – invazivna pnevmokokna bolezen, povzročena z VT					

Učinkovitost zaščite proti prvi epizodi VT-pnevmokokne CAP, NB/NI VT-pnevmokokne CAP in VT-IPD je trajala ves čas 4-letne študije.

Študija ni bila načrtovana za dokaz učinkovitosti pri podskupinah, število vključenih, starih 85 let in več, pa ni bilo zadostno, da bi dokazali učinkovitost pri tej starostni skupini.

S *post-hoc* analizo so ocenili naslednje javnozdravstvene izide glede klinične CAP (kot so jo opredelili v študiji CAPiTA in na podlagi kliničnih ugotovitev, ne glede na radiološki infiltrat ali potrditev vzroka): učinkovitost cepiva (UC), zmanjšanje incidence (IRR – *incidence rate reduction*) in število ljudi, ki jih je treba cepiti (NNV – *number needed to vaccinate*) (preglednica 6).

IRR, ki ga imenujemo tudi incidenca bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s cepljenjem, je število primerov bolezni, ki jo je mogoče preprečiti s cepljenjem, na 100.000 oseb-let opazovanja (PYO – *person-years of observation*).

V preglednici 6 je NNV merilo števila ljudi, ki jih je treba cepiti, da preprečimo en primer klinične CAP.

Preglednica 6: Učinkovitost cepiva (UC) proti klinični CAP*							
	Epizode		Učinkovitost cepiva ¹ v % (95 % IZ) (1-stranska vrednost p)	Incidenca na 100.000 oseb-let opazovanja (PYO)		Zmanjšanje incidence ² (95 % IZ)	Število ljudi, ki jih je treba cepiti ³
	Cepivo Prevenar 13	Placebo		Cepivo Prevenar 13	Placebo		
Analiza vseh epizod	1.375	1.495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza prve epizode	1.126	1.214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378
* Bolniki z vsaj 2 od naslednjega: kašelj, gnojen sputum, telesna temperatura > 38 °C ali < 36,1 °C; pljučnica (ugotovljena z avskultacijo); levkocitoza; vrednost C-reaktivnega proteina > 3-kratnik zgornje meje normale;							

hipoksemija s parcialnim tlakom kisika < 60 mmHg pri dihanju sobnega zraka.

¹ Za izračun UC so uporabili Poissonov model regresije z naključnimi učinki.

² Na 100.000 oseb-let opazovanja. IRR so izračunali kot incidenco v skupini s placebom, od katere so odšteli incidenco v skupini s cepivom, in je matematično enakovredna UC, pomnoženi z incidenco v skupini s placebom.

³ Na podlagi 5-letnega trajanja zaščite. NNV ne izraža stopnje, temveč število primerov, preprečenih pri danem številu cepljenih oseb. Poleg tega NNV vključuje tudi dolžino preskušanja ali trajanje zaščite in se izračuna kot 1, deljeno z zmnožkom IRR in trajanjem zaščite (ali dolžino preskušanja) (= 1/(IRR × trajanje).

Študije imunogenosti pri odraslih, starih 18 let in več, ter starejših

Prag koncentracije serotipno specifičnih pnevmokoknih polisaharidnih protiteles IgG, povezan z zaščito, pri odraslih ni bil določen. Pri vseh ključnih kliničnih preskušanjih je bila serotipno specifična opsonofagocitotna analiza (OPA) uporabljena kot nadomestek za oceno morebitne učinkovitosti proti invazivni pnevmokokni bolezni in pljučnici. Izračunane so bile geometrične sredine titrov (GMT) OPA, izmerjene 1 mesec po vsakem cepljenju. Titri OPA so izraženi kot recipročna vrednost največje razredčitve seruma, ki zmanjša preživetje pnevmokokov za najmanj 50 %.

Ključna preskušanja pri cepivu Prevenar 13 so bila načrtovana z namenom, da bi pokazali, da so odzivi funkcionalnih protiteles OPA za 13 serotipov enakovredni, za nekatere serotipe pa boljši kot pri 12 serotipih, ki so skupni cepivu Prevenar 13 ter odobrenemu 23-valentnemu pnevmokoknemu polisaharidnemu cepivu [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] 1 mesec po cepljenju. Odziv na serotip 6A, ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, so ocenjevali z izkazovanjem 4-kratnega povečanja specifičnega titra OPA nad predimunizacijskimi koncentracijami.

V Evropi in ZDA so izvedli 5 kliničnih študij, s katerimi so ocenjevali imunogenost cepiva Prevenar 13 pri različnih starostnih skupinah v starosti od 18 do 95 let. Iz kliničnih študij s cepivom Prevenar 13 so trenutno na voljo podatki o imunogenosti pri odraslih, starih 18 let in več, vključno z odraslimi, starimi 65 let in več, ki so bili predhodno cepljeni z enim ali z več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, 5 let pred vključitvijo v študijo. V vsaki študiji so sodelovali zdravi odrasli in imunokompetentni odrasli s stabilnimi osnovnimi boleznimi, za katere je znano, da pri posameznikih povzročijo nagnjenost k pnevmokokni okužbi (npr. kronična srčnožilna bolezen, kronična pljučna bolezen, vključno z astmo, bolezen ledvic in sladkorna bolezen, kronična bolezen jeter, vključno z alkoholno boleznijo jeter), in odrasli z dejavniki tveganja, kot sta na primer kajenje in zloraba alkohola.

Imunogenost in varnost cepiva Prevenar 13 so dokazali pri odraslih, starih 18 let in več, vključno s tistimi, ki so bili predhodno cepljeni s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Odrasli, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom

V preskušanju, ki je potekalo po načelu neposredne primerjave in je bilo izvedeno pri odraslih osebah, starih od 60 do 64 let, so posamezniki prejeli en sam odmerek bodisi cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. V isti študiji sta druga skupina odraslih v starosti od 50 do 59 let in tretja skupina odraslih v starosti od 18 do 49 let prejeli en sam odmerek cepiva Prevenar 13.

V preglednici 7 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po prejemu odmerka pri 60 do 64 let starih osebah, ki so prejele bodisi en sam odmerek cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, in pri 50 do 59 let starih osebah, ki so prejele en sam odmerek cepiva Prevenar 13.

Preglednica 7: GMT OPA pri odraslih, starih 60 do 64 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13 ali 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPSV23) in pri odraslih, starih 50 do 59 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 v	
	50-59 let	60-64 let	60-64 let	50-59 let v primerjavi		primerjavi s PPSV23,	
	n = 350-384	n = 359-404	n = 367-402	s 60-64 let		60-64 let	
Serotip	GMT	GMT	GMT	GMR	(95 % IZ)	GMR	(95 % IZ)
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	2.833	2.062	1.295	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 [†]	4.328	2.593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3.212	1.984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1.520	1.120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1.726	1.164	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	1.939	1.726	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 Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.

^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.

^c Za serotip 6A[†], ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, je bil statistično pomembno večji odziv definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 2.

Pri odraslih, starih 60 do 64 let, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov OPA po uporabi cepiva Prevenar 13 enakovredne vrednostim geometričnih sredin titrov OPA, ki jih je povzročilo 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo pri 12 serotipih, ki so skupni obema cepivoma. Za 9 serotipov so, kar zadeva titre OPA, pokazali, da so bili statistično pomembno večji pri prejemnikih cepiva Prevenar 13.

Pri odraslih, starih 50 do 59 let, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov OPA pri vseh 13 serotipih pri cepivu Prevenar 13 enakovredne odzivom na cepivo Prevenar 13 pri odraslih, starih 60 do 64 let. Pri 9 serotipih so bili imunski odzivi sorazmerni s starostjo, pri tem pa je pri odraslih v starostni skupini 50 do 59 let prišlo do statistično pomembno večjih odzivov kot pri odraslih, starih 60 do 64 let.

Pri vseh odraslih, starih ≥ 50 let, ki so prejeli en sam odmerek cepiva Prevenar 13, so bili titri OPA na serotip 6A statistično pomembno večji kot pri odraslih, starih ≥ 60 let, ki so prejeli en sam odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni:

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari 50-59 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 45	20 do 1.234
Odrasli, stari 60-64 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 37	19 do 733

V preglednici 8 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po prejemu enkratnega odmerka cepiva Prevenar 13 pri 18 do 49 let starih osebah ter 60 do 64 let starih osebah.

Preglednica 8: GMT OPA pri odraslih, starih 18-49 let in 60-64 let, ki so prejeli cepivo Prevenar 13^{a,b}				
	18-49 let n = 836-866	60-64 let n = 359-404	18-49 let v primerjavi s 60-64 let	
Serotip	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95 % IZ ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)

4	4.747	2.062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.

^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.

^c Intervali zaupanja (IZ) za razmerje so povratne transformacije intervala zaupanja, zasnovanega na Studentovi t-porazdelitvi za srednjo vrednost razlike logaritmov merjenj.

Pri odraslih, starih od 18 do 49 let, so bile vrednosti GMT OPA pri vseh 13 serotipih v cepivu Prevenar 13 enakovredne odzivom na cepivo Prevenar 13 pri odraslih, starih od 60 do 64 let.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni.

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari 18-49 let, ki predhodno niso bili cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom	5 do 186	23 do 2.948

Odrasli, ki so bili predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom

Imunske odzive na cepivo Prevenar 13 in 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo so v preskušanju, ki je potekalo po načelu neposredne primerjave, primerjali pri odraslih, starih ≥ 70 let, ki so prejeli en sam odmerek pnevmokoknega polisaharidnega cepiva najmanj 5 let pred študijskim cepljenjem.

V preglednici 9 je predstavljena primerjava geometričnih sredin titrov (GMT) OPA 1 mesec po uporabi odmerka pri odraslih, starih ≥ 70 let, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom, ki so prejeli en sam odmerek bodisi cepiva Prevenar 13 bodisi 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva.

Preglednica 9: GMT OPA pri odraslih, starih ≥ 70 let, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom, ki so prejeli bodisi cepivo Prevenar 13 bodisi 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPSV23)^{a,b,c}

Serotip	Prevenar 13 n = 400-426	PPSV23 n = 395-445	GMT OPA pri cepivu Prevenar v primerjavi s PPSV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% IZ)
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	1.261	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 Enakovrednost je bila definirana s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 0,5.

^b Statistično pomembno večji odziv je bil definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 1.

^c Za serotip 6A[†], ki je značilen samo za cepivo Prevenar 13, je bil statistično pomembno večji odziv definiran s spodnjo mejno vrednostjo 2-stranskega 95 % intervala zaupanja (IZ) za GMR, večjo od 2.

Pri odraslih, cepljenih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom najmanj 5 let pred klinično študijo, so bile vrednosti geometričnih sredin titrov (GMT) OPA za cepivo Prevenar 13 enakovredne kot odzivi na 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo za 12 skupnih serotipov. Poleg tega so v tej študiji dokazali statistično pomembno večje vrednosti geometričnih sredin titrov (GMT) OPA za 10 izmed 12 skupnih serotipov. Imunski odzivi na serotip 6A so bili statistično pomembno večji po cepljenju s cepivom Prevenar 13 kot po cepljenju s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.

Eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13 so se pri odraslih, starih 70 let in več, ki so bili s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom cepljeni najmanj 5 let pred vstopom v študijo, titri OPA zmanjšali v primerjavi s titri 1 mesec po cepljenju, vendar pa so titri OPA za vse serotipe ostali večji od izhodiščnih ravni:

	Ravni GMT OPA na začetku	Ravni GMT OPA eno leto po cepljenju s cepivom Prevenar 13
Odrasli, stari ≥ 70 let, cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom najmanj 5 let pred vključitvijo v študijo	9 do 122	18 do 381

Imunski odzivi pri posebnih populacijah

Posamezniki s spodaj opisanimi stanji so izpostavljeni povečanemu tveganju za pnevmokokne bolezni. Klinična pomembnost ravni protiteles, ki jih pri teh posebnih populacijah povzročijo cepivo Prevenar 13, ni znana.

Srpastocelična anemija

V Franciji, Italiji, Veliki Britaniji, ZDA, Libanonu, Egiptu in Savdski Arabiji so opravili odprto študijo z eno skupino z 2 odmerkoma cepiva Prevenar 13 z razmikom 6 mesecev pri 158 otrocih in mladostnikih ≥ 6 do < 18 let s srpastocelično anemijo, ki so jih predhodno cepili z enim ali več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo. Po prvem cepljenju je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje v primerjavi z ravnimi pred cepljenjem. Po drugem odmerku je bil imunski odziv primerljiv z odzivom po prvem odmerku. Eno leto po drugem odmerku

so bile ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, višje kot ravni pred prvim odmerkom cepiva Prevenar 13, razen pri IgG GMC za serotipa 3 in 5, ki sta bila številčno podobna.

Dodatni podatki o imunogenosti cepiva Prevenar (7-valentnega): otroci s srpastocelično anemijo
Imunogenost cepiva Prevenar so preučevali v odprti multicentrični študiji pri 49 dojenčkih s srpastocelično anemijo. Otroke so cepili s cepivom Prevenar (3 odmerki z enomesečnimi presledki od starosti 2 mesecev naprej). Šestinštirideset od teh otrok je pri starosti 15–18 mesecev prejelo tudi 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo. Po primarni imunizaciji je imelo 95,6 % preskušancev ravni protiteles vsaj 0,35 µg/ml za vseh sedem serotipov v cepivu Prevenar. Po polisaharidnem cepljenju so opazili pomembno povečanje koncentracij protiteles proti sedmim serotipom, kar kaže, da je bil imunološki spomin dobro vzpostavljen.

Okužba s HIV

Otroci in odrasli, ki predhodno niso bili cepljeni s pnevmokoknim cepivom

Z virusom HIV okuženi otroci in odrasli z vrednostmi CD4 \geq 200 celic/µl (povprečje 717,0 celic/µl), virusnim bremenom $<$ 50.000 kopij/ml (povprečje 2.090,0 kopij/ml), brez aktivne, z AIDS-om povezane bolezni in še ne cepljeni s pnevmokoknim cepivom so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13. Nato so skladno s splošnimi priporočili prejeli enkratni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. Odmerke cepiva so prejeli v presledkih po 1 mesec. Imunski odziv so ocenili pri 259-270 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po vsakem odmerku cepiva. Po prvem odmerku je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje od ravni pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv podoben ali večji kot po prvem odmerku.

Odrasli, predhodno cepljeni s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom

Imunski odziv so ocenili pri z virusom HIV okuženih odraslih, starih \geq 18 let, z vrednostmi CD4 \geq 200 celic/µl (povprečje 609,1 celic/µl) in virusnim bremenom $<$ 50.000 kopij/ml (povprečje 330,6 kopij/ml), brez aktivne, z AIDS-om povezane bolezni in predhodno cepljenih s 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo. Preskušanci so prejeli 3 odmerke cepiva Prevenar 13, tj. ob vključitvi v študijo in 6 ter 12 mesecev po prvem odmerku cepiva Prevenar 13. Imunski odziv so ocenili pri 231-255 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po vsakem odmerku cepiva Prevenar 13. Po prvem odmerku je cepivo Prevenar 13 povzročilo ravni protiteles, izmerjene z IgG GMC in OPA GMT, ki so bile statistično pomembno višje od ravni pred cepljenjem. Po drugem in tretjem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv podoben ali večji kot po prvem odmerku. V študiji je 162 oseb prejelo en predhodni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, 143 oseb dva predhodna odmerka in 26 oseb več kot dva predhodna odmerka 23-valentnega polisaharidnega cepiva. Pri preskušancih, ki so predhodno prejeli dva ali več odmerkov 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, so opazili podoben imunski odziv kot pri preskušancih, ki so prejeli samo en predhodni odmerek.

Presadek hematopoetskih matičnih celic

Otroci in odrasli s homolognim presadkom hematopoetskih matičnih celic (HSCT), stari ≥ 2 leti, in s popolno hematološko remisijo osnovne bolezni ali zelo dobro delno remisijo limfoma in mieloma so prejeli tri odmerke cepiva Prevenar 13 z vsaj enomesečnimi presledki med odmerki. Prvi odmerek so prejeli od 3 do 6 mesecev po HSCT. Cepljenje s četrtem (obnovitvenim) odmerkom so prejeli 6 mesecev po tretjem odmerku. En mesec po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 so skladno s splošnimi priporočili prejeli enkratni odmerek 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva. Imunski odziv so ocenili z IgG GMC pri 168-211 ocenljivih preskušancih približno 1 mesec po cepljenju. Cepivo Prevenar 13 je povzročilo povišanje ravni protiteles po vsakem odmerku cepiva Prevenar 13. Po četrtem odmerku cepiva Prevenar 13 je bil imunski odziv statistično pomembno večji za vse serotipe v primerjavi s tretjim odmerkom. V tej študiji niso merili funkcionalnih titrov protiteles (titrov OPA).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku in ponavljajočih se odmerkih, lokalnega prenašanja ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
jantarna kislina
polisorbat 80
2-fenoksietanol
voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvi uporabi:

Po odprtju lahko izdelek shranjujete največ 28 dni pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. Za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml (4 x 0,5 ml odmerki) suspenzije za injiciranje v vsebniku (steklo tipa I) z zamaškom iz sive klorobutilne gume brez lateksa, s snemljivo zaporko iz aluminija ter snemljivim pokrovčkom iz polipropilena.

Pakiranja po 1, 5, 10, 25 in 50.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s cepivom

Med shranjevanjem se lahko pojavita bela usedlina in bister supernatant. To ni znak kvarjenja.

Cepivo morate pred uporabo najprej dobro pretresti, da nastane homogena, bela suspenzija. Pred cepljenjem morate cepivo pregledati glede prisotnosti kakršnihkoli vidnih delcev in/ali neobičajne spremembe videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepiva ne smete uporabiti.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET S CEPIVOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET S CEPIVOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET S CEPIVOM

Datum prve odobritve: 9. december 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. november 2020

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.