

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

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

<sup>1</sup> skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub> i adsorbowany na fosforanie glinu (0,125 mg glinu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.  
Szczepionka jest jednorodną, białą zawiesiną.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci od 6. tygodnia do 5. roku życia.

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej wywoływanej przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku 50 lat i starszych.

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

Schemat stosowania szczepionki Prevenar 13 powinien być ustalony zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem występowania choroby inwazyjnej w różnych grupach wiekowych jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

## Dawkowanie

### Niemowleta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia

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

### Niemowleta w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia

#### *Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia*

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

#### *Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia*

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

### Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku $\geq 7$ miesięcy

#### *Niemowleta w wieku 7-11 miesięcy*

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

#### *Dzieci w wieku 12-23 miesięcy*

Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.

#### *Dzieci w wieku 2-5 lat*

Jedna dawka 0,5 ml.

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

Prevenar 13 zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar, przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM<sub>197</sub>. U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, można zmienić szczepionkę na Prevenar 13 na każdym etapie schematu szczepienia.

#### *Dzieci w wieku 12-23 miesięcy*

Dzieci, które nie otrzymały dwóch dawek szczepionki Prevenar 13 jako niemowleta, powinny otrzymać dwie dawki szczepionki (przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami), aby zakończyć cykl szczepienia dla 6 dodatkowych serotypów. Alternatywnie, cykl szczepienia należy ukończyć zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

#### *Dzieci w wieku 2-5 lat*

Jedna dawka.

### Dorośli w wieku 50 lat i starsi

Jedna dawka.

Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13.

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

### ***Sposób podawania***

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu Prevenar 13 nie wolno podawać donaczyniowo.

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

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

Prevenar 13 zapewnia ochronę tylko przed serotypami *Streptococcus pneumoniae*, które są zawarte w szczepionce, a nie chroni przed innymi mikroorganizmami powodującymi chorobę inwazyjną, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego. Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13 może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym osobom ochrony przed chorobą pneumokokową.

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

Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności produktu Prevenar 13 u osób w określonych grupach o obniżonej odporności (np. pacjenci z wrodzonym lub nabytym zaburzeniem czynności śledziony, zakażeniem HIV, chorobą nowotworową, po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, zespołem nerczycowym); decyzję o szczepieniu należy podejmować indywidualnie.

### **Niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia**

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia

Prevenar 13 można podawać równocześnie z następującymi szczepionkami, zarówno monowalentnymi jak i skojarzonymi: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną lub pełnokomórkową, szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b, inaktywowaną szczepionką przeciw polio, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, szczepionką przeciw meningokokom typu C, szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej. W badaniach klinicznych wykazano, że odpowiedź immunologiczna i profil bezpieczeństwa podawanych szczepionek nie uległ zmianie.

W badaniach klinicznych, w których podawano równocześnie szczepionkę Prevenar 13 i szczepionkę przeciw rotawirusom nie zaobserwowano zmian w profilu bezpieczeństwa stosowanych szczepionek.

## Dorośli w wieku 50 lat i starsi

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

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

W przypadku jednoczesnego podania szczepionki Prevenar 13 ze szczepionką TIV, odpowiedź immunologiczna na Prevenar 13 była mniejsza w porównaniu do podania Prevenar 13 osobno. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

Jednoczesne podawanie z innymi szczepionkami nie zostało zbadane.

Różne szczepionki parenteralne należy zawsze wstrzykiwać w różne miejsca.

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Płodność i ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki przeciw pneumokokom 13-walentnej skoniugowanej u kobiet w okresie ciąży.

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

### Karmienie piersią

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nieistotny.

## **4.8 Działania niepożądane**

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

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia

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

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

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i (lub) bezsenność.

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

#### *Działania niepożądane z badań klinicznych*

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa produktu Prevenar 13 był podobny do produktu Prevenar. Obserwowane w badaniach klinicznych działania niepożądane uznane za związane ze szczepieniem produktem Prevenar 13 zostały podzielone z uwzględnieniem częstości występowania:

#### Zaburzenia układu immunologicznego:

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

#### Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: drgawki (w tym drgawki gorączkowe), epizody hipotoniczno-hiporeaktywne

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Niezbyt często: wymioty; biegunka

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka; drażliwość; rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen;

rumień w miejscu wstrzyknięcia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat])

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

Niezbyt często: rumień w miejscu wstrzyknięcia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm; płacz.

#### *Działania niepożądane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar do obrotu*

Podane poniżej działania niepożądane nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 u niemowląt i dzieci, uznano jednak, że mogą one występować zarówno w przypadku produktu Prevenar jak i produktu Prevenar 13. Częstość występowania działań niepożądanych szczepionki Prevenar została podana na podstawie raportowania spontanicznego.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca wstrzyknięcia

#### Zaburzenia układu immunologicznego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: reakcje występujące w miejscu podania: zapalenie skóry, świąd, pokrzywka, zaczerwienienie

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup wiekowych

Bezdech u niemowląt przedwcześnie urodzonych ( $\leq 28$ . tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4).

Dorośli w wieku 50 lat i starsi

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniono w 6 badaniach klinicznych obejmujących 6198 osób dorosłych w wieku od 50 do 95 lat. Prevenar 13 podano 5667 osobom dorosłym; 2616 (46,2%) w wieku od 50 do 64 lat oraz 3051 (53,8%) w wieku 65 lat i starszym. Z tego 1916 osób dorosłych było wcześniej zaszczepionych 23-walentną szczepionką przeciw pneumokokom, polisacharydową, co najmniej 3 lata przed badaniem, a 3751 nie było zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką. Osoby powyżej 65. roku życia zgłaszały mniej działań niepożądanych niż młodszy dorośli, bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom. Ogólnie, kategorie częstości były podobne w obu grupach.

*Działania niepożądane z badań klinicznych*

We wszystkich badaniach klinicznych spodziewano się wystąpienia reakcji miejscowych i zdarzeń układowych codziennie przez 14 dni po każdym szczepieniu. Podane poniżej częstości występowania są oparte na działaniach niepożądanych, które uznano za związane ze szczepieniem produktem Prevenar 13 osób dorosłych:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: biegunka

Często: wymioty

Niezbyt często: nudności

Zaburzenia układu immunologicznego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: dreszcze; zmęczenie; reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień stwardnienie/obrzęk, ból/tkliwość; upośledzony ruch ręką

Często: gorączka

Niezbyt często: powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca wstrzyknięcia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: ból stawów; ból mięśni

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

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki pneumokokowe, kod ATC: J07AL02.

##### Mechanizm działania

Prevenar 13 zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>.

##### Obciążenie chorobą niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia

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

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

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

##### Obciążenie chorobą osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych

Występowanie inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) u osób dorosłych zwiększa się wraz z wiekiem od 50 lat, czynnikami ryzyka (palenie papierosów lub używanie alkoholu) oraz współistniejącymi chorobami (przewlekła choroba sercowo-naczyniowa, przewlekłe zapalenie płuc, w tym astma, zaburzenia czynności nerek, cukrzyca i przewlekła choroba wątroby, w tym alkoholowa choroba wątroby). Najczęściej występującymi postaciami IChP u osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych są zapalenie płuc przebiegające z bakteriami, bakteriami o nieustalonym pochodzeniu i



zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W oparciu o dane dotyczące choroby pneumokokowej, serotypy pneumokokowe występujące w produkcie Prevenar 13 mogą odpowiadać za co najmniej 50% do 76% (w zależności od kraju) przypadków IChP u osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat. Zapalenie płuc przebiegające z bakterią stanowi około 80% przypadków IChP u osób dorosłych.

#### Immunogenność produktu Prevenar 13 w badaniach klinicznych u niemowląt i dzieci

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

#### Odpowiedź immunologiczna po podaniu trójdawkowego podstawowego cyklu szczepień

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

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

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

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

Produkt Prevenar 13 indukował wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko wszystkim 13 serotypom w badaniach 004 i 006. W odniesieniu do 7 wspólnych serotypów nie było różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których miano przeciwciał wyniosło w teście OPA  $\geq 1:8$ . W odniesieniu do każdego z siedmiu wspólnych serotypów miano przeciwciał w teście OPA  $\geq 8$ , po miesiącu od podania 3. dawki szczepionki, osiągnęło odpowiednio  $>96\%$  i  $>90\%$  pacjentów otrzymujących szczepionkę Prevenar 13 w badaniu 006 i 004.

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

#### Odpowiedź immunologiczna po podaniu dwudawkowego podstawowego cyklu szczepień u niemowląt

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

Progowe stężenie przeciwciał ( $0,35 \mu\text{g/ml}$ ) osiągnięto u mniejszego odsetka niemowląt w przypadku serotypu 6B (od 27,9% do 57,3%) i 23F (od 55,8% do 68,1%) we wszystkich badaniach, w których zastosowano schemat szczepienia w 2. i 4. miesiącu życia w porównaniu do 58,4% dla serotypu 6B i 68,6% dla serotypu 23F w badaniu, w którym zastosowano schemat szczepienia w 3. i 5. miesiącu życia. Po podaniu dawki uzupełniającej, odpowiedź immunologiczna świadcząca o pobudzeniu układu immunologicznego po zakończeniu dwudawkowego cyklu szczepienia, wystąpiła dla wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, w tym 6B i 23F. W badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii odpowiedzi immunologiczne (OPA) były porównywalne dla wszystkich serotypów, w tym 6B i 23F, w ramionach z zastosowaniem szczepionki Prevenar i Prevenar 13, po zakończeniu pierwotnego cyklu

szczepienia w drugim i czwartym miesiącu życia i podaniu dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia. W przypadku szczepionki Prevenar 13 odsetek zaszczepionych, u których uzyskano miano przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wynosił co najmniej 87% miesiąc po podaniu 2. dawki i co najmniej 93% miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej. Średnie geometryczne mian przeciwciał w teście OPA dla serotypów 1, 3 i 5 były niższe niż w przypadku pozostałych dodatkowych serotypów, znaczenie kliniczne tej obserwacji dla skuteczności ochrony nie jest znane.

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

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

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

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

Nie badano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał po podaniu szczepionki Prevenar 13, zarówno jako cykl szczepienia pierwotnego u niemowląt wraz z dawką uzupełniającą lub po zastosowaniu pojedynczej dawki u starszych dzieci. Ze względu na to, że 7-walentną szczepionkę Prevenar wprowadzono do obrotu w 2000 roku, dane dotyczące choroby pneumokokowej nie wykazały czy immunogenność indukowana szczepionką Prevenar słabnie z upływem czasu.

#### Odpowiedź immunologiczna po podaniu podskórnym

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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Prevenar 13 w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie pneumokokowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

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

Skuteczność 7-walentnej szczepionki Prevenar była oceniana w dwóch dużych badaniach – Northern California Kaiser Permanente (NCKP) i w badaniu Finnish Otitis Media (FinOM). Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywną kontrolą, w których niemowlęta zostały zrandomizowane w taki sposób, że otrzymywały szczepionkę Prevenar lub szczepionkę kontrolną (NCKP, szczepionka przeciw meningokokom grupy C skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub> [MnCC], FinOM, szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. Wyniki skuteczności (w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc, ostremu zapaleniu ucha środkowego) zostały przedstawione poniżej (Tabela 2).

<b>Tabela 2: Podsumowanie skuteczności szczepionki Prevenar (7-walentnej)<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: IChP wywołana serotypami obecnymi w szczepionce <sup>3</sup>	30,258	97%	85, 100
NCKP: zapalenia płuc ze zmienionym chorobowo obrazem klatki piersiowej w badaniu RTG	23,746	35%	4, 56
NCKP: Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) <sup>4</sup>	23,746		
Całkowita liczba przypadków		7%	4, 10
Nawracające zapalenie ucha środkowego (3 przypadki w ciągu 6 miesięcy lub 4 przypadki w ciągu roku)		9%	3, 15
Nawracające ostre zapalenie ucha środkowego (5 przypadków w ciągu 6 miesięcy lub 6 przypadków w ciągu roku)		23%	7, 36
Zakładanie drenażu ucha środkowego		20%	2, 35
FinOM: Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)	1,662		
Całkowita liczba przypadków		6%	-4, 16
Wszystkie przypadki OZUŚ wywołane przez pneumokoki		34%	21, 45
Przypadki OZUŚ wywołane przez serotypy obecne w szczepionce		57%	44, 67
<sup>1</sup> Analiza per protocol			
<sup>2</sup> Skuteczność szczepionki			
<sup>3</sup> październik 1995 do 20 kwietnia 1999			
<sup>4</sup> październik 1995 do 30 kwietnia 1998			

#### Skuteczność szczepionki Prevenar (7-walentnej)

Skuteczność 7-walentnej szczepionki Prevenar (zarówno bezpośrednia jak i pośrednia) przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej była oceniana zarówno w odniesieniu do dwudawkowego jak i trójdawkowego schematu szczepienia niemowląt, z podaniem dawki uzupełniającej (Tabela 3). W związku z powszechnym zastosowaniem szczepionki Prevenar częstość występowania IChP zmniejszyła się znacząco. W niektórych krajach odnotowano zwiększenie częstości występowania IChP wywołanej serotypami, które nie są zawarte w szczepionce Prevenar jak serotyp 1, 7F i 19A. Obserwacje dotyczące stosowania szczepionki Prevenar 13 będą nadal prowadzone i wraz z uzyskiwaniem nowych informacji przez różne kraje, dane podane w poniższej tabeli (Tabela 3) mogą ulec zmianie.

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

<b>Tabela 3: Podsumowanie skuteczności szczepionki Prevenar (7-walentnej) w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej</b>			
<b>Kraj (rok wprowadzenia do obrotu)</b>	<b>Zalecany schemat dawkowania</b>	<b>Zmniejszenie częstości zachorowań, %</b>	<b>95% CI</b>
Wielka Brytania (Anglia & Walia) <sup>1</sup> (2006)	2., 4., + 13. miesiąc życia	<u>Serotypy szczepionkowe:</u> Dwie dawki podane w 1. roku życia: 85%	49, 95%
Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (2000)	2., 4., 6., + 12.-15. miesiąc życia	Serotypy szczepionkowe: 98% Wszystkie serotypy: 77%	97, 99% 73, 79%
Dzieci < 5 <sup>2</sup>		Serotypy szczepionkowe: 76%	Nie dotyczy
Dorośli ≥ 65 <sup>3</sup>		Wszystkie serotypy: 38%	Nie dotyczy
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2., 4., + 12. miesiąc życia	Wszystkie serotypy: 73% <u>Serotypy szczepionkowe:</u> 2-dawkowy cykl szczepienia: 99% Pełny cykl: 100%	Nie dotyczy 92, 100% 82, 100%
<sup>1</sup> Dzieci < 2 lat. Szacowana skuteczność szczepionki obliczona w czerwcu 2008 (metoda Broome). <sup>2</sup> Dane z roku 2005. <sup>3</sup> Dane z roku 2004. <sup>4</sup> Dzieci < 5 lat. Styczeń 2005-grudzień 2007. Dane dotyczące całkowitej skuteczności dla schematu 2+1 nie są jeszcze dostępne.			

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

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

Immunogenność produktu Prevenar była badana w otwartym, wielośrodkowym badaniu obejmującym 49 niemowląt z niedokrwistością sierpowatą. Dzieci zaszczepiono produktem Prevenar (dzieci od 2. miesiąca życia otrzymały 3 dawki w odstępach jednego miesiąca), a 46 spośród tych dzieci również otrzymało szczepionkę pneumokokową 23-walentną polisacharydową w wieku 15-18 miesięcy. Po zakończeniu pierwotnego cyklu szczepienia u 95,6% zaszczepionych poziom przeciwciał wynosił przynajmniej 0,35 µg/ml dla siedmiu serotypów zawartych w produkcie Prevenar. Po otrzymaniu szczepionki polisacharydowej zaobserwowano znaczny wzrost stężenia przeciwciał przeciw siedmiu serotypom, co sugeruje wytworzenie pamięci immunologicznej.

### Badania immunogenności u dorosłych w wieku 50 lat i starszych

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

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

W Europie i USA przeprowadzono pięć badań klinicznych oceniających immunogenność szczepionki Prevenar 13 w różnych grupach wiekowych od 50 do 95 lat. Badania kliniczne produktu Prevenar 13 dostarczają obecnie danych dotyczących immunogenności u osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych, w tym również osób w wieku 65 lat i starszych, którym 5 lat przed włączeniem do badania podano jedną lub więcej dawek 23-walentnej szczepionki polisacharydowej. Każde badanie obejmowało zdrowe i immunokompetentne osoby dorosłe ze stabilnymi współistniejącymi chorobami predysponującymi do zakażeń pneumokokowych (tj. przewlekła choroba układu krążenia, przewlekła choroba płuc włączając astmę, zaburzenia czynności nerek i cukrzyca, przewlekła choroba wątroby, w tym alkoholowa marskość wątroby) oraz osoby dorosłe z czynnikami ryzyka tj. palenie i nadużywanie alkoholu.

Immunogenność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Prevenar 13 wykazano w badaniach z udziałem dorosłych osób w wieku 50 lat i starszych, włącznie z osobami poprzednio szczepionymi polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

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

W bezpośrednim badaniu porównawczym prowadzonym z udziałem dorosłych w wieku 60-64 lata, podawano jednorazową dawkę szczepionki Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej. W tym samym badaniu inna grupa obejmująca osoby dorosłe w wieku 50-59 lat otrzymywała jednorazową dawkę produktu Prevenar 13.

W Tabeli 4 porównano GMT OPA po upływie 1 miesiąca od podania dawki, u osób w wieku 60-64 lata, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej, oraz osób w wieku 50-59 lat, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13.

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

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

<sup>b</sup> Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa od 1.

<sup>c</sup> Dla serotypu 6A<sup>†</sup>, który występuje tylko w Prevenar 13, odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa od 2.

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

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

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

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

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

zaszczepieni 23-walentną szczepionką polisacharydową		
---	--	--

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

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

W Tabeli 5 porównano GMT OPA po upływie 1 miesiąca od przyjęcia dawki, u osób dorosłych w wieku  $\geq 70$  lat poprzednio zaszczepionych polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, które otrzymały jednorazową dawkę produktu Prevenar 13 lub 23-walentnej szczepionki polisacharydowej.

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

<sup>a</sup> Równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa niż 0,5.  
<sup>b</sup> Odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa od 1.  
<sup>c</sup> Dla serotypu 6A<sup>†</sup>, który występuje tylko w Prevenar 13, odpowiedź określano jako wyższą w sposób statystycznie znaczący, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla GMR była większa od 2.

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

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



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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana dla szczepionek.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek  
Kwas bursztynowy  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

Adjuwant, patrz punkt 2.

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).  
Nie zamrażać.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania 1 lub 10 ampułkostrzykawk z igłą lub bez igły oraz opakowanie zbiorcze zawierające 5 opakowań po 10 ampułkostrzykawk z igłą lub bez igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Podczas przechowywania może powstać biały osad oraz przezroczysty supernatant.

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

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wyeth Lederle Vaccines S.A.  
Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine  
1050 Brussel – Bruxelles  
Belgia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

09/12/2009

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>