

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

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

¹Konjugirani na proteinski nosač CRM₁₉₇, adsorbirani na aluminijev fosfat.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži otprilike 32 µg proteinskog nosača CRM₁₉₇ i 0,125 mg aluminija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.
Cjepivo je homogena bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 6 tjedana do 17 godina radi prevencije invazivne bolesti, upale pluća i akutne upale srednjeg uha prouzročenih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Aktivna imunizacija odraslih u dobi ≥ 18 godina i starijih osoba radi prevencije invazivne bolesti i upale pluća prouzročenih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za podatke o zaštiti od specifičnih serotipova pneumokoka.

O primjeni Prevenara 13 treba odlučiti na temelju službenih preporuka, uzimajući pritom u obzir rizik invazivne bolesti i upale pluća u različitim dobnih skupina, prisutne dodatne bolesti kao i razlike u epidemiologiji serotipova u različitim geografskim područjima.

4.2 Doziranje i način primjene

Rasporedi imunizacije Prevenarom 13 trebaju se temeljiti na službenim preporukama.

Doziranje

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

U dojenčadi koja je primila prvu dozu Prevenara 13 preporučuje se cijepljenje dovršiti Prevenarom 13.

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci

Primarna serija cijepjenja od tri doze

Preporučuje se imunizacija serijom od četiri doze, svaka po 0,5 ml. Primarna serija za dojenčad sastoji se od tri doze, s time da se prva doza uobičajeno daje u dobi od 2 mjeseca, a ostale doze u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Prva se doza može dati najranije u dobi od šest tjedana. Četvrta doza (docjepljivanje tj. "booster") preporučuje se u dobi između 11 i 15 mjeseci.

Primarna serija cijepjenja od dvije doze

Alternativno, kad se Prevenar 13 daje u sklopu rutinskog programa imunizacije dojenčadi, može se dati serija od tri doze, svaka po 0,5 ml. Prva se doza može primijeniti u dobi od 2 ili više mjeseci, a druga doza 2 mjeseca kasnije. Treća doza (docjepljivanje) preporučuje se u dobi između 11 i 15 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Prijevremeno rođena dojenčad (< 37 tjedana gestacije)

Preporučena serija imunizacije u prijevremeno rođene dojenčadi se sastoji od četiri doze, a svaka doza sadrži 0,5 ml. Primarna serija imunizacije dojenčadi sastoji se od tri doze, s prvom dozom koja se daje u 2. mjesecu života te s intervalom od najmanje mjesec dana između doza. Prva doza može se dati već u 6. tjednu života. Četvrta doza (docjepljivanje) preporučuje se između 11. i 15. mjeseca života (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Necijepljena dojenčad i djeca \geq 7 mjeseci

Dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci

Dvije doze, svaka po 0,5 ml, s razmakom od najmanje 1 mjesec između doza. Treća doza preporučuje se u drugoj godini života.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do 23 mjeseca

Dvije doze, svaka po 0,5 ml, s razmakom od najmanje 2 mjeseca između doza (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina

Jedna jednokratna doza od 0,5 ml.

Raspored cijepjenja Prevenarom 13 za dojenčad i djecu prethodno cijepjenu Prevenarom (7-valentnim) (serotipovi bakterije *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Prevenar 13 sadrži istih 7 serotipova koji se nalaze u Prevenaru, na istom proteinskom nosaču CRM₁₉₇.

Dojenčad i djeca koja su počela program imunizacije Prevenarom mogu nastaviti cijepljenje Prevenarom 13 nakon bilo koje doze.

Mala djeca (u dobi od 12 do 59 mjeseci) potpuno imunizirana Prevenarom (7-valentnim)

Mala djeca koja se smatraju potpuno imunizirana Prevenarom (7-valentnim) trebaju primiti jednu dozu

od 0,5 ml Prevenara 13 kako bi se izazvao imunološki odgovor na 6 dodatnih serotipova. Tu dozu Prevenara 13 treba primijeniti najmanje 8 tjedana nakon zadnje doze Prevenara (7-valentnog) (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti od 5-17 godina

Djeca u dobi od 5-17 godina mogu primiti jednu dozu Prevenara 13 ako su prethodno bili cijepljeni s jednom ili više doza Prevenara. Ovu dozu Prevenara 13 treba primijeniti najkasnije 8 tjedana nakon zadnje doze Prevenara (7-valentnog) (vidjeti dio 5.1).

Odrasli u dobi \geq 18 godina i starije osobe

Jedna jednokratna doza.

Potreba za revakcinacijom dodatnom dozom Prevenara 13 nije ustanovljena.

Ako se primjena 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva smatra prikladnom, prvo treba dati Prevenar 13 bez obzira na prethodni cjepni status protiv pneumokoka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Pojedinci sa stanjima zbog kojih mogu biti pod povećanim rizikom od invazivne pneumokokne infekcije (poput bolesti srpastih stanica ili infekcije HIV-om) uključujući one koji su prethodno cijepljeni s jednom ili više doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka mogu primiti barem jednu dozu cjepiva Prevenar 13 (vidjeti dio 5.1).

U osoba s presađenim hematopoetskim matičnim stanicama preporučena serija imunizacije sastoji se od četiri doze Prevenara 13 (svaka doza od 0,5 ml). Primarna se serija sastoji od tri doze. Prva se doza daje tri do šest mjeseci nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica, a sljedeće u intervalu od barem jednog mjeseca između doza. Četvrta doza (docjepljivanje) preporučuje se šest mjeseci nakon treće doze (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Cjepivo se primjenjuje intramuskularnom injekcijom. Najpogodnija mjesta su anterolateralna strana bedra (*musculus vastus lateralis*) u dojenčadi i deltoidni mišić nadlaktice u djece i odraslih.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili toksoid difterije.

Kao i kod svih drugih cjepiva, primjenu Prevenara 13 treba odgoditi u osoba koje boluju od teške, akutne febrilne bolesti. Međutim, cijepljenje nije potrebno odgoditi ako je prisutna lakša infekcija, kao što je prehlada.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prevenar 13 ne smije se primijeniti intravenski.

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, potrebno je osigurati dostupnost odgovarajuće medicinske skrbi i nadzora zbog rijetkih slučajeva anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Ovo se cjepivo ne smije primijeniti u obliku intramuskularne injekcije osobama s trombocitopenijom ili nekim poremećajem koagulacije koji predstavlja kontraindikaciju za intramuskularnu injekciju, ali može se dati supkutano ako je moguća korist jasno veća od rizika (vidjeti dio 5.1).

Prevenar 13 pruža zaštitu samo protiv onih serotipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* koji su uključeni u cjepivo i neće štiti protiv drugih mikroorganizama koji uzrokuju invazivnu bolest, upalu pluća ili upalu srednjeg uha. Kao ni druga cjepiva, ni Prevenar 13 neće zaštititi od pneumokokne

bolesti svaku osobu koja primi cjepivo. Za najnovije epidemiološke informacije u Vašoj zemlji potrebno je obratiti se nadležnoj nacionalnoj organizaciji.

Osobe s narušenim odgovorom imunološkog sustava, bilo zbog immunosupresivne terapije, genetskog oštećenja, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili drugih uzroka, mogu imati slabiji odgovor protutijela na aktivnu imunizaciju.

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i imunogenosti cjepiva za pojedince s bolesti srpastih stanica, HIV infekcijom ili presađenim hematopoetskim matičnim stanicama (vidjeti dio 5.1). Podaci o sigurnosti i imunogenosti Prevenara 13 nisu dostupni za pojedince u drugim specifično imunokompromitiranim skupinama (npr., zloćudna bolest ili nefrotski sindrom) i tu cijepljenje treba razmotriti na individualnoj razini.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, odnosno zanemarive količine natrija.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

U kliničkim je ispitivanjima Prevenar 13 izazvao imunološki odgovor na svih trinaest serotipova uključenih u cjepivo. Imunološki odgovor na serotip 3 nakon doze docjepljivanja nije bio povišen iznad razine opažene nakon serije cijepjenja u dojenačkoj dobi; klinička važnost ovog opažanja za stvaranje imunološke memorije za serotip 3 nije poznata (vidjeti dio 5.1).

Udio funkcionalnih protutijela (OPA titar $\geq 1:8$) u cijepjenih osoba s imunološkim odgovorom na serotipove 1, 3 i 5 bio je visok. Međutim, vrijednost geometrijske sredine OPA (engl. *opsonophagocytic activity*) titra bila je niža od vrijednosti titra protutijela na sve ostale dodatne serotipove u cjepivu; klinička važnost ovog opažanja s obzirom na djelotvornost zaštite nije poznata (vidjeti dio 5.1).

Ograničeni podaci pokazuju da 7-valentni Prevenar (primarna serija od tri doze) izaziva prihvatljiv imunološki odgovor u dojenčadi s anemijom srpastih stanica uz sigurnosni profil sličan onome opaženom u skupinama koje nemaju visoki rizik (vidjeti dio 5.1).

Djeca mlađa od 2 godine morala bi primiti seriju cjepiva Prevenar 13 odgovarajuću za svoju dob (vidjeti dio 4.2). Primjena pneumokoknog konjugiranog cjepiva ne može zamijeniti primjenu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva u djece u dobi od 2 ili više godina sa zdravstvenim tegobama (kao što je anemija srpastih stanica, asplenija, HIV infekcija, kronična bolest ili imunokompromitiranost), zbog kojih su izložena većem riziku od invazivne bolesti izazvane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*. Gdje god je to preporučeno, rizična djeca u dobi od 24 ili više mjeseci koja su već primila primarno cijepljenje Prevenarom 13 trebaju primiti 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo. Vremenski razmak između 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (Prevenar 13) i 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva ne smije biti manji od 8 tjedana. Dostupni podaci ne pokazuju može li primjena 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva djeci koja nisu primila primarno cijepljenje ili djeci koja su primila primarno cijepljenje Prevenarom 13 rezultirati slabijim odgovorom na daljnje doze Prevenara 13.

Potrebno je razmotriti mogućnost rizika od apneje i potrebu za praćenjem disanja tijekom 48-72 sata kad se provodi primarna imunizacija dojenčadi koja je bila vrlo rano rođena (rođenih nakon ≤ 28 tjedana gestacije), a osobito one s nezrelošću dišnog sustava u povijesti bolesti. Budući da je korist od cijepjenja u ove skupine dojenčadi velika, cijepljenje ne bi trebalo uskratiti niti odgađati.

Za serotipove u cjepivu, očekuje se da će zaštita od upale srednjeg uha biti znatno niža od zaštite od invazivne bolesti. Budući da upalu srednjeg uha uzrokuju mnogi drugi mikroorganizmi osim serotipova pneumokoka zastupljenih u cjepivu, očekivana zaštita od upale srednjeg uha bit će slaba (vidjeti dio 5.1).

Kad se Prevenar 13 primjenjuje istodobno sa Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), stopa febrilnih reakcija je slična onima opaženima kad se primjenjuje istodobno Prevenar (7-valentni) i Infanrix hexa

(vidjeti dio 4.8). Uočena je povećana stopa prijavljivanja konvulzija (s ili bez vrućice) i hipotono-hiporesponzivne epizode (HHE) s istodobnom primjenom Prevenara 13 i Infanrix hexa (vidjeti dio 4.8).

Liječenje antipireticima treba započeti sukladno lokalnim smjernicama liječenja djece s konvulzivnim poremećajima ili febrilnim konvulzijama u povijesti bolesti te u sve djece koja primaju Prevenar 13 istodobno s cjelostaničnim cjepivima protiv pertusisa.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Prevenar 13 može se davati istodobno s bilo kojim od sljedećih antigena bilo monovalentnim ili kombiniranim cjepivima: difterija, tetanus, acelularno ili cjelostanično cjepivo protiv pertusisa, *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktivirani poliomijelitis, hepatitis B, (vidjeti dio 4.4 upute za Infanrix hexa) meningokok seroskupine C, ospice, zaušnjaci, rubeola, vodene kozice i rotavirus.

Prevenar 13 se također može u dobi između 12 i 23 mjeseca davati istodobno s polisaharidnim cjepivom protiv meningokoka serogrupe A, C, W i Y, konjugiranim na toksoid tetanusa, djeci u koje je odgovarajuće provedeno primarno cijepljenje cjepivom Prevenar 13 (prema lokalnim preporukama).

Podaci iz kliničkog ispitivanja nakon što je cjepivo stavljeno u promet koje je procijenjivalo utjecaj profilaktičke primjene antipiretika (ibuprofena i paracetamola) na imunološki odgovor na Prevenar 13 ukazuju da primjena paracetamola istodobno ili unutar istog dana kad se primijenjuje i cjepivo, može umanjiti imunološki odgovor na Prevenar 13 nakon serije cijepljenja dojenčadi. Odgovori na dozu docijepljivanja primijenjenu u dobi od 12 mjeseci bili su nepromijenjeni. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Djeca i adolescenti od 6 do 17 godina

Trenutno nema dostupnih podataka u vezi istodobne primjene s drugim cjepivima.

Odrasli u dobi od 18 do 49 godina

Nema dostupnih podataka u vezi istodobne primjene s drugim cjepivima.

Odrasli u dobi od 50 godina i stariji

Prevenar 13 može se primijeniti istodobno sa sezonskim trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv influence.

U dva ispitivanja provedena u odraslih osoba u dobi od 50 do 59 godina i 65 ili više godina, dokazano je da se Prevenar 13 može dati istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe. Odgovori na sva tri antigena u trovalentnom inaktiviranom cjepivu protiv gripe bili su usporedivi kad se to cjepivo davalo samo i kad se davalo istodobno s Prevenarom 13.

Kad se Prevenar 13 davao istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe, imunološki odgovor na Prevenar 13 bio je slabiji u usporedbi s onim kad se Prevenar 13 davao sam, no nije bilo dugotrajnog učinka na razine cirkulirajućih protutijela.

U trećem ispitivanju u odraslih u dobi od 50 do 93 godine dokazano je da se Prevenar 13 može davati istodobno sa sezonskim četverovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe. Imunološki odgovori na sva 4 soja iz četverovalentnog inaktiviranog cjepiva bili su neinferiorni kada se Prevenar 13 davao istodobno sa četverovalentnim inaktiviranim cjepivom, u usporedbi s onima kada se četverovalentno inaktivirano cjepivo davalo samo.

Imunološki odgovori na Prevenar 13 bili su neinferiorni kada se Prevenar 13 davao istodobno sa četverovalentnim inaktiviranim cjepivom u usporedbi s onima kada se Prevenar 13 davao sam. Kao i kod istodobne primjene s trovalentnim cjepivima, imunološki odgovori na neke serotipove pneumokoka bili su niži kada su oba cjepiva primijenjena istodobno.

Istodobna primjena s drugim cjepivima nije ispitana.

Različita cjepiva koja se istodobno injiciraju uvijek se moraju injicirati na različita mjesta na tijelu.

Istodobna primjena Prevenara 13 i 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva nije ispitana. Kad se Prevenar 13 u kliničkim ispitivanjima dao 1 godinu nakon 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva, imunološki odgovori na sve serotipove bili su slabiji nego kad se Prevenar 13 dao ispitanicima koji prethodno nisu bili imunizirani 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pneumokoknog 13-valentnog konjugiranog cjepiva u trudnica. Stoga primjenu Prevenara 13 treba izbjegavati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pneumokokno 13-valentno konjugirano cjepivo u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prevenar 13 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 „Nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Analize stopa prijavljivanja nuspojava nakon što je cjepivo stavljeno u promet, ukazuju na potencijalno povećani rizik od konvulzija s ili bez vrućice, te HHE kada se uspoređuju grupe koje su paralelno dobivale Prevenar 13 i Infanrix hexa s onima koje su dobivale samo Prevenar 13.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja cjepiva u promet za sve dobne skupine navedene su u ovom dijelu prema klasifikaciji organskih sustava i slijedom prema sve manjoj učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Sigurnost cjepiva procijenjena je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je primijenjeno 14 267 doza u 4429 zdrave dojenčadi u dobi od 6 tjedana pri prvom cijepljenju i 11 do 16 mjeseci pri docijepljenju. U svim ispitivanjima u dojenčadi, Prevenar 13 primjenjivao se istodobno s cjepivima koja se rutinski primjenjuju u pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.5).

Bila je procijenjena i sigurnost u 354 prethodno necijepljene djece (u dobi od 7 mjeseci do 5 godina).

Najčešće zabilježene nuspojave kod djece od 6 tjedana starosti do 5 godina bile su reakcije na mjestu primjene cjepiva, vrućica, razdražljivost, smanjeni apetit i pretjerano i/ili smanjeno spavanje.

U kliničkom ispitivanju u dojenčadi koja su cijepljena u dobi od 2,3 i 4 mjeseca, vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ je prijavljena u višoj stopi kod dojenčadi koja su primila Prevenar (7-valentni) istodobno sa Infanrix hexa (28,3% do 42,3%) nego u onih koja su primila samo Infanrix hexa (15,6% do 23,1%).

Nakon docjepljivanja djece u dobi od 12 do 15 mjeseci, vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ je bila prijavljena u 50,0% dojenčadi koja su primila Prevenar (7-valentni) i Infanrix hexa u isto vrijeme u usporedbi s 33,6% dojenčadi koja su primila samo Infanrix hexa. Ove nuspojave su bile uglavnom umjerene (manje ili jednako 39°C) i prolazne.

Povećan broj reakcija na mjestu primjene cjepiva zabilježen je u djece starije od 12 mjeseci u odnosu na stope zabilježene u dojenčadi tijekom primarne serije cijepljenja Prevenarom 13.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima, sigurnosni profil Prevenara 13 bio je sličan sigurnosnom profilu Prevenara. Sljedeće učestalosti temelje se na nuspojavama za koje se u kliničkim ispitivanjima procijenilo da su povezane s Prevenarom 13:

Poremećaji imunološkog sustava:

Rijetko: reakcija preosjetljivosti uključujući edem lica, dispneju, bronhospazam

Poremećaji živčanog sustava:

Manje često: konvulzije (uključujući febrilne konvulzije)

Rijetko: hipotono-hiporesponzivna epizoda

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: smanjeni apetit

Često: povraćanje; proljev

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: osip

Manje često: urtikarija ili osip sličan urtikariji

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: pireksija; razdražljivost; bilo kakav eritem na mjestu primjene cjepiva, otvrdnuće/oteklina ili bol/osjetljivost na dodir; somnolencija; slaba kakvoća sna

Eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina 2,5 cm–7,0 cm (nakon doze docjepljivanja i u starije djece [u dobi od 2 do 5 godina])

Često: pireksija $> 39^{\circ}\text{C}$; ograničene kretnje uda u koji se primijenilo cjepivo (zbog bola); eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina 2,5 cm–7,0 cm (nakon dojenačke serije)

Manje često: eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina $> 7,0$ cm; plakanje

Dodatne informacije za posebne populacije:

Apneja u dojenčadi koja je vrlo rano rođena (nakon ≤ 28 tjedana gestacije) (vidjeti dio 4.4).

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina

Sigurnost se procjenjivala kod 592 djece (294 djece u dobi od 5 do 10 godina koja su prethodno bila imunizirana najmanje jednom dozom Prevenara i kod 298 djece u dobi od 10 do 17 godina koja nisu primila pneumokokno cjepivo).

Najčešći štetni događaji kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina bili su:

Poremećaji živčanog sustava:

Često: glavobolje

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: smanjen apetit
Često: povraćanje; proljev

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: osip; urtikarija ili osip sličan urtikariji

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: iritabilnost; eritem na mjestu primjene cjepiva; induracija/oticanje ili bol/osjetljivost; somnolencija; slaba kakvoća sna; osjetljivost na mjestu cijepjenja (uključujući ograničenu pokretljivost ruke)
Često: pireksija

Ostali štetni događaji koji su prethodno primijećeni kod dojenčadi i djece u dobi od 6 tjedana do 5 godina mogu se pojaviti i kod ove dobne skupine, no u ovom ispitivanju nisu primijećeni najvjerojatnije zbog male veličine uzorka.

Dodatne informacije za posebne populacije

Djeca i adolescenti s bolesti srpastih stanica, HIV infekcijom ili presađenim hematopoetskim matičnim stanicama imaju slične frekvencije nuspojava osim što su glavobolje, povraćanje, proljev, pireksija, umor, artralgija i mialgija bili vrlo česti.

Odrasli u dobi od ≥ 18 godina i starije osobe

Sigurnost je procijenjena u 7 kliničkih ispitivanja u koja je bilo uključeno 91 593 odraslih osoba u dobi od 18 do 101 godine. Prevenar 13 bio je primijenjen u 48 806 odraslih osoba; 2616 (5,4 %) u dobi od 50 do 64 godine i 45 291 (92,8 %) u dobi od 65 ili više godina. Jedno od 7 ispitivanja uključivalo je skupinu odraslih (n=899) u dobi od 18 do 49 godina koji su primili Prevenar 13 i koji nisu prethodno cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom. Među odraslim osobama koje su primile Prevenar 13, njih 1916 bilo je prethodno cijepljeno 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom najmanje 3 godine prije ispitivanog cijepjenja, a 46 890 nije primilo 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo.

Trend smanjivanja učestalosti nuspojava povezuje se s porastom dobi; odrasli >65 godina starosti (bez obzira na prethodni cjepni status protiv pneumokoka) prijavili su manje nuspojava nego mlađe odrasle osobe, a najčešće nuspojave općenito su se javile u najmlađih odraslih osoba, u dobi od 18 do 29 godina.

Općenito, kategorije učestalosti bile su slične u svim dobnim skupinama, s iznimkom povraćanja koje je bilo vrlo često ($\geq 1/10$) u odraslih u dobi od 18 do 49 godina i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u svim ostalim dobnim skupinama, a vrućica je bila vrlo česta u odraslih u dobi od 18 do 29 godina i česta u svim ostalim dobnim skupinama. Jaka bol/osjetljivost na mjestu injekcije i jako ograničena pokretljivost ruke bila je vrlo česta u odraslih u dobi od 18 do 39 godina i česta u svim ostalim dobnim skupinama.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

Podaci o lokalnim reakcijama i sistemskim događajima prikupljali su se svakodnevno nakon svakog cijepjenja tijekom 14 dana u 6 ispitivanja i 7 dana u preostalom ispitivanju. Sljedeće učestalosti temelje se na nuspojavama koje su procijenjene u kliničkim ispitivanjima s Prevenarom 13 u odraslih:

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Vrlo često: smanjeni apetit

Poremećaji živčanog sustava:

Vrlo često: glavobolje

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: proljev; povraćanje (u odraslih u dobi od 18 do 49 godina)
Često: povraćanje (u odraslih u dobi od 50 i više godina)
Manje često: mučnina

Poremećaji imunološkog sustava:

Manje često: reakcija preosjetljivosti uključujući edem lica, dispneju, bronhospazam

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Vrlo često: osip

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: zimica; umor; eritem na mjestu primjene injekcije; otvrdnuće/oteklina na mjestu primjene injekcije; bol/osjetljivost na mjestu primjene injekcije (jaka bol/osjetljivost na mjestu primjene injekcije vrlo često u odraslih u dobi od 18 do 39 godina); ograničena pokretljivost ruke (jako ograničena pokretljivost ruke u odraslih u dobi od 18 do 39 godina)

Često: pireksija (vrlo često u odraslih u dobi od 18 do 29 godina)

Manje često: limfadenopatija lokalizirana na regiju mjesta primjene injekcije

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Vrlo često: artralgija; mialgija

Općenito nisu primijećene nikakve značajne razlike u učestalosti nuspojave kad se Prevenar 13 davao odraslim osobama koje su prethodno bile cijepljene pneumokoknim polisaharidnim cjepivom.

Dodatne informacije za posebne populacije

Odrasli bolesnici s HIV-om imali su sličnu učestalost nuspojave osim što su pireksija i povraćanje bili vrlo česti, a mučnina česta.

Odrasle osobe s presađenim hematopoetskim matičnim stanicama imale su sličnu učestalost nuspojave osim što su pireksija i povraćanje bili vrlo česti.

Veća učestalost nekih izazvanih sistemskih reakcija bila je opažena kad se Prevenar 13 primjenjivao istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe nego kad se trovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe primjenjivalo samo (glavobolja, zimica, osip, smanjeni apetit, artralgija i mialgija) ili kad se Prevenar 13 primjenjivao sam (glavobolja, umor, zimica, smanjeni apetit i artralgija).

Nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja cjepiva Prevenar 13 u promet

Sljedeće nuspojave smatraju se nuspojavama Prevenara 13. Budući da su ove nuspojave bile spontano prijavljene, njihova se učestalost nije mogla utvrditi i stoga se smatra nepoznatom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

limfadenopatija (lokalizirana na regiju primjene cjepiva)

Poremećaji imunološkog sustava:

anafilaktička/anafilaktoidna reakcija uključujući šok; angioedem

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

multiformni eritem

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

urtikarija na mjestu primjene cjepiva; dermatitis na mjestu primjene cjepiva; svrbež na mjestu primjene cjepiva; naleti crvenila

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje Prevenarom 13 nije vjerojatno zbog toga što se isporučuje u napunjenoj štrcaljki. Međutim, u dojenčadi i djece zabilježeni su slučajevi predoziranja Prevenarom 13 definirani kao primjena sljedeće doze vremenski bliže prethodnoj nego što je preporučeno. Općenito su nuspojave zabilježene kod predoziranja sukladne onima koje su zabilježene uz doze koje se daju prema preporučenom pedijatrijskom rasporedu za Prevenar 13.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjeviva, pneumokokna cjeviva; ATK oznaka: J07AL02

Prevenar 13 sadrži 7 pneumokoknih kapsularnih polisaharida koji se nalaze i u Prevenaru (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i još 6 dodatnih polisaharida (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), koji su svi konjugirani na proteinski nosač CRM₁₉₇.

Rasprostranjenost bolesti

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Na temelju praćenja serotipova u Europi provedenom prije uvođenja Prevenara, procjenjuje se da Prevenar 13 pokriva 73-100 % (ovisno o zemlji) serotipova koji uzrokuju invazivnu pneumokoknu bolest u djece mlađe od 5 godina. U toj dobnoj skupini, serotipovi 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A uzrokuju 15,6 % do 59,7 % invazivnih bolesti, ovisno o zemlji, promatranom vremenskom periodu i primjeni Prevenara.

Akutna upala srednjeg uha česta je bolest u djece i ima različitu etiologiju. Bakterije su uzročnici u 60-70 % kliničkih epizoda akutne upale srednjeg uha. *S. pneumoniae* jedan je od najčešćih uzročnika bakterijske akutne upale srednjeg uha u svijetu.

Procjenjuje se da Prevenar 13 pokriva više od 90 % serotipova koji uzrokuju invazivnu pneumokoknu bolest rezistentnu na antimikrobne lijekove.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina

Kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina, incidencija pneumokoknih bolesti je niska, međutim, postoji povećan rizik morbiditeta i mortaliteta kod onih s prisutnim komorbiditetom.

Odrasli u dobi od ≥ 18 godina i starije osobe

Upala pluća je najčešća klinička slika pneumokokne bolesti u odraslih.

Prijavljena incidencija izvanbolničke upale pluća (*engl. community-acquired pneumonia, CAP*) i invazivne pneumokokne bolesti (*engl. invasive pneumococcal disease, IPD*) u Europi razlikuje se ovisno o državi, povećava se u dobi nakon 50 godina, a najviša je u osoba u dobi ≥ 65 godina. *S. pneumoniae* je najčešći uzročnik izvanbolničke upale pluća i procjenjuje se da je odgovoran za otprilike 30% svih slučajeva izvanbolničke upale pluća koji su zahtijevali hospitalizaciju u odraslih u razvijenim zemljama.

Bakterijemijaska upala pluća (otprilike 80% invazivne pneumokokne bolesti u odraslih), bakterijemija bez žarišta i meningitis najčešće su manifestacije invazivne pneumokokne bolesti u odraslih. Na

temelju podataka iz praćenja nakon početka primjene Prevenara, ali prije početka primjene Prevenara 13 u programu vakcinacije djece, serotipovi pneumokoka u Prevenaru 13 mogu biti odgovorni za najmanje 50–76% (ovisno o zemlji) invazivne pneumokokne bolesti u odraslih.

Rizik od izvanbolničke upale pluća i invazivne pneumokokne bolesti u odraslih također se povećava kod kronično podležećih stanja, naročito kod osoba s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom, dijabetesom mellitusom, astmom, kroničnim kardiovaskularnom, plućnom, bubrežnom ili jetrenom bolešću te je najviši kod imunosuprimiranih osoba poput onih s malignim hematološkim bolestima ili HIV infekcijom.

Klinička ispitivanja imunogenosti Prevenara 13 u dojenčadi, djece i adolescenata

Djelotvornost zaštite koju pruža Prevenar 13 protiv invazivne pneumokokne bolesti nije ispitana. Prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) procjena moguće djelotvornosti protiv invazivne pneumokokne bolesti u dojenčadi i male djece temelji se na usporedbi imunoloških odgovora na sedam čestih serotipova koji se nalaze u oba cjeviva, Prevenaru 13 i Prevenaru, koja pružaju dokazano djelotvornu zaštitu (za djelotvornost Prevenara (7-valentno) kod dojenčadi i djece vidjeti niže). Mjereni su i imunološki odgovori na dodatnih 6 serotipova.

Imunološki odgovori nakon primarne serije cijepljenja od tri doze u dojenčadi

Klinička ispitivanja provedena u mnogim europskim zemljama i Sjedinjenim Američkim Državama koristila su razne rasporede cijepljenja, uključujući i dva randomizirana ispitivanja neinferiornosti (u Njemačkoj, gdje se primjenjivala serija primarnog cijepljenja u 2., 3. i 4. mjesecu [006] i SAD-u gdje se primjenjivala serija primarnog cijepljenja u 2., 4. i 6. mjesecu [004]). U ta dva ispitivanja uspoređivani su imunološki odgovori na pneumokok pomoću skupa mjera neinferiornosti koje su uključivale postotak ispitanika sa serumskim antipolisaharidnim IgG specifičnima za serotip $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon primarne serije i usporedbu IgG geometrijske sredine koncentracije (ELISA GMC); nadalje, uspoređivani su titri funkcionalnih protutijela (OPA) u ispitanika koji su primili Prevenar 13 s onima u ispitanika koji su primili Prevenar. Za šest dodatnih serotipova, te su vrijednosti bile uspoređene s najslabijim odgovorom na neki od sedam čestih serotipova u primatelja Prevenara.

Usporedbe neinferiornosti imunološkog odgovora u ispitivanju 006, temeljene na udjelu dojenčadi u kojih se postigla koncentracija antipolisaharidnih IgG od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, prikazane su u tablici 1. Rezultati ispitivanja 004 bili su slični. Neinferiornost Prevenara 13 (donja granica 95 % CI za razliku između skupina u postotku ispitanika s odgovorom od $0,35$ $\mu\text{g/ml}$ iznosila je >-10 %) dokazana je za svih 7 čestih serotipova, osim za serotip 6B u ispitivanju 006 i serotipove 6B i 9V u ispitivanju 004, za koje se zamalo postigla. Svih sedam čestih serotipova zadovoljilo je prethodno definiranu mjeru neinferiornosti prema geometrijskoj sredini koncentracije IgG određenih pomoću ELISA. Prevenar 13 izazvao je usporedive razine protutijela protiv 7 čestih serotipova, premda nešto niže nego Prevenar. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

Neinferiornost je pokazana za svih 6 dodatnih serotipova na temelju udjela dojenčadi u kojih je koncentracija protutijela postigla vrijednost od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ i usporedbe geometrijske sredine koncentracije IgG određenih pomoću ELISA u ispitivanju 006 te je postignuta za 5 od 6 serotipova, uz izuzetak serotipa 3 u ispitivanju 004. Za serotip 3, postotak ispitanika koji su primili Prevenar 13 s vrijednošću IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ u serumu iznosio je 98,2% (ispitivanje 006) odnosno 63,5% (ispitivanje 004).

Tablica 1: Usporedba udjela ispitanika u kojih je koncentracija IgG protutijela na polisaharide pneumokoka postigla vrijednost $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ nakon 3. doze cjepiva za dojenčad – ispitivanje 006			
Serotipovi	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valentni Prevenar % (N=277-279)	Razlika (95 % CI)
Serotipovi u 7-valentnom Prevenaru			
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 serotipovi u Prevenaru 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 u Prevenaru s najnižim postotkom stope odgovora bio je 6B u ispitivanju 006 (87,1 %).

Prevenar 13 izazvao je stvaranje funkcionalnih protutijela protiv svih 13 serotipova cjepiva u ispitivanjima 004 i 006. Nije bilo razlike između skupina u udjelu ispitanika s OPA titrom $\geq 1:8$ za 7 čestih serotipova. Na svaki od 7 čestih serotipova, > 96 % ispitanika u ispitivanju 006 i > 90 % ispitanika u ispitivanju 004 koji su primili Prevenar 13 postiglo je OPA titar od $\geq 1:8$ mjesec dana nakon serije primarnog cijepljenja.

Prevenar 13 izazvao je OPA titar od $\geq 1:8$ za svaki od 6 dodatnih serotipova u 91,4 % do 100 % cijepljenih ispitanika mjesec dana nakon serije primarnog cijepljenja u ispitivanjima 004/006. Geometrijska sredina vrijednosti titra funkcionalnih protutijela (OPA) protiv serotipova 1, 3 i 5 bio je niži od titra protutijela protiv svaki od preostalih dodatnih serotipova; nije poznata klinička važnost ovog nalaza u pogledu djelotvornosti zaštite.

Imunološki odgovor nakon primarne serije cijepljenja s 2 doze u dojenčadi

Imunogenost nakon dvije doze u dojenčadi zabilježena je u četiri ispitivanja. Udio dojenčadi u koje je koncentracija IgG na kapsularni polisaharid pneumokoka postigla vrijednost od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon druge doze kretao se u rasponu od 79,6 % do 98,5 % za 11 od 13 serotipova cjepiva. Manji udjeli dojenčadi postigli su ovu graničnu koncentraciju protutijela protiv serotipova 6B (27,9 % do 57,3 %) i 23F (55,8 % do 68,1 %) u svim ispitivanjima u kojima se primjenjivao raspored primjene u 2. i 4. mjesecu života, u usporedbi s 58,4 % za serotip 6B i 68,6 % za 23F u ispitivanju u kojem se cijepljenje provelo u 3. i 5. mjesecu života. Nakon docjepljivanja („booster” doza), svi serotipovi cjepiva uključujući i 6B i 23F izazvali su imunološki odgovor u skladu s odgovarajućim primarnim cijepljenjem (engl. „*priming*”) nakon serije primarnog cijepljenja s dvije doze. U ispitivanju provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu, odgovor funkcionalnih protutijela (OPA) u skupinama koje su primile Prevenar i Prevenar 13 bio je usporediv za sve serotipove, uključujući 6B i 23F, nakon serije primarnog cijepljenja u drugom i četvrtom mjesecu života i nakon docjepljivanja u 12. mjesecu života. Među onima koji su primili Prevenar 13, udio ispitanika koji su odgovorili OPA titrom od $\geq 1:8$ iznosio je najmanje 87 % nakon dojenačke serije te najmanje 93 % nakon docjepljivanja. Geometrijska sredina vrijednosti OPA titra za serotipove 1, 3 i 5 bila je niža od vrijednosti titra za svaki pojedini dodatni serotip; nije poznata klinička važnost ovog nalaza.

Odgovori na docjepljivanje nakon serije primarnog cijepljenja s dvije odnosno tri doze u dojenčadi

Nakon docjepljivanja („booster”) povećale su se koncentracije protutijela protiv svih 13 serotipova u odnosu na koncentracije prije docjepljivanja. Koncentracije protutijela protiv 12 serotipova nakon docjepljivanja bile su veće od onih koje su postignute nakon primarne serije cijepljenja u dojenčadi.

Ovi su nalazi sukladni s odgovarajućim primarnim cijepljenjem (indukcija imunološke memorije). Imunološki odgovor na serotip 3 nakon docjepljivanja nije bio iznad razine opažene nakon dojenačke serije cijepljenja; klinička važnost ovog nalaza o indukciji imunološke memorije za serotip 3 nije poznata.

Odgovori protutijela na docjepljivanje nakon primarne serije cijepljenja dojenčadi s dvije ili tri doze bili su usporedivi za svih 13 serotipova u cjepivu.

U djece u dobi od 7 mjeseci do 5 godina, programi docjepljivanja koji su odgovarali dobi djeteta (kako je opisano u dijelu 4.2) izazvali su stvaranje IgG protutijela na kapsularni polisaharid svakog od 13 serotipova, čije su razine gotovo usporedive s onima na primarnu seriju cijepljenja dojenčadi s tri doze.

Trajnost prisutnosti protutijela i imunološka memorija bili su procijenjeni u ispitivanju u zdrave djece koja su primila jednu dozu Prevenara 13 najmanje 2 godine nakon što su prethodno bila imunizirana pomoću 4 doze Prevenara, serije s 3 doze Prevenara u dojenačkoj dobi nakon koje je slijedio Prevenar 13 u dobi od 12 mjeseci ili s 4 doze Prevenara 13.

Jednokratna doza Prevenara 13 u djece u dobi od približno 3,4 godine, neovisno o tome jesu li prethodno bila cijepljena Prevenarom ili Prevenarom 13, izazvala je jaki odgovor protutijela kako na 7 čestih serotipova, tako i na dodatnih 6 serotipova u Prevenaru 13.

Otkad je 2000. godine uveden 7-valentni Prevenar, podaci praćenja pneumokokne bolesti nisu pokazali da imunitet potaknut Prevenarom u dojenačkoj dobi slabi tijekom vremena.

Prijevremeno rođena dojenčad

Sigurnost i imunogenost cjepiva Prevenar 13 koje se primjenjuje u 2., 3., 4. i 12. mjesecu procijenjena je u oko 100 prijevremeno rođene dojenčadi (prosječna procijenjena gestacijska dob [EGA], 31 tjedan, raspon od 26 do 36 tjedana) te u usporedbi sa oko 100 dojenčadi rođenih u terminu (prosječna EGA 39 tjedana, raspon od 37 do 42 tjedna).

Imunološki odgovori u prijevremeno rođene dojenčadi i dojenčadi koja su rođena u terminu uspoređivani su uzimajući udio onih ispitanika koji su postigli koncentraciju IgG veznog protutijela pneumokoknog polisaharida od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon serije cijepljenja dojenčadi. Pristup koji se koristio za usporedbu imunogenosti Prevenara 13 i Prevenara temeljio se na smjernicama SZO.

Više od 85% dojenčadi postiglo je koncentracije IgG veznog protutijela pneumokoknog polisaharida od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon serije cijepljenja dojenčadi, osim za serotipove 5 (71,7%), 6A, (82,7%) i 6B (72,7%) u skupini prijevremeno rođene djece. Za ova tri serotipa udio prijevremeno rođene dojenčadi koji su reagirali na cijepljenje bio je znatno niži nego u terminu rođene dojenčadi. Otprilike mjesec dana nakon doze za malu djecu, udio ispitanika u svakoj skupini koji su postigli ovu istu graničnu vrijednost koncentracije protutijela bio je $>97\%$, osim za serotip 3 (71% u prijevremeno rođene dojenčadi i 79% u dojenčadi rođene u terminu). Nije poznato stvara li se u prijevremeno rođene dojenčadi imunološka memorija na sve serotipove. Općenito gledano, geometrijske sredine koncentracija protutijela IgG specifičnih za serotip bile su niže u prijevremeno rođene dojenčadi nego u dojenčadi koja su rođena u terminu.

Geometrijske sredine titra protutijela OPA nakon serije cijepljenja dojenčadi bile su slične u prijevremeno rođene dojenčadi u usporedbi s dojenčadi koja su rođena u terminu osim za serotip 5, koji je bio niži u prijevremeno rođene dojenčadi. Geometrijske sredine titra protutijela OPA nakon cijepljenja male djece u odnosu na seriju cijepljenja dojenčadi bile su slične ili niže za 4 serotipa (4, 14, 18C i 19F) i statistički značajno više za 6 od 13 serotipova (1, 3, 5, 7F, 9V i 19A) u prijevremeno rođene dojenčadi u usporedbi s 10 od 13 serotipova (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A i 23F) u dojenčadi rođene u terminu.

Djeca (u dobi od 12 do 59 mjeseci) koja su dovršila cijepljenje Prevenarom (7-valentnim)

Nakon primjene jedne doze Prevenara 13 djeci (u dobi od 12 do 59 mjeseci) za koju se smatralo da su potpuno dovršila cijepljenje Prevenarom (7-valentnim) (primarna serija s 2 ili 3 doze i docjepljivanje), razine IgG u serumu postigle razinu od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, a OPA titar $\geq 1:8$ u najmanje 90% djece.

Međutim, geometrijska sredina koncentracije IgG i OPA titra na 3 (serotipovi 1, 5 i 6A) od 6 dodatnih serotipova bila je niža od one u djece koja najmanje jedanput prethodno cijepljena Prevenarom 13. Klinička važnost tih nižih vrijednosti geometrijske sredine koncentracije i titra trenutno nije poznata.

Necijepljena djeca (u dobi od 12 mjeseci do 23 mjeseca)

Ispitivanja Prevenara (7-valentnog) u necijepljene djece (u dobi od 12 do 23 mjeseca) pokazala su da je potrebno primijeniti 2 doze da se postignu serumske koncentracije IgG na 6B i 23F slične onima koje izazove serija od 3 doze u dojenčadi.

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 17 godina

U otvorenom ispitivanju 592 zdrave djece i adolescenata uključujući one s astmom (17,4 %) koji su vjerojatno bili predodređeni za pneumokoknu infekciju, Prevenar 13 je aktivirao imunološki odgovor na svih 13 serotipova. Jedna doza Prevenara 13 je dana djeci u dobi od 5 do 10 godina koja su prethodno cijepljena najmanje jednom dozom Prevenara, te djeci i adolescentima u dobi od 10 do 17 godina koja nikada nisu primila pneumokokno cjepivo.

I kod djece u dobi od 5 do 10 godina i djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina, imunološki odgovor na Prevenar 13 je bio neinferoran u odnosu na Prevenar za 7 zajedničkih serotipova i na Prevenar 13 za 6 dodatnih serotipova u usporedbi s imunološkim odgovorom nakon četvrte doze kod dojenčadi i djece cijepljene u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci sukladno mjerenju serumskog IgG.

Kod djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina starosti OPA geometrijske sredine titra (GMT) su 1 mjesec nakon cijepljenja bili neinferorni u odnosu na OPA GMT-ove u dobnoj skupini od 5 do 10 godina starosti za 12 od 13 serotipova (osim serotipa 3).

Imunološki odgovor nakon supkutane primjene

Supkutana primjena Prevenara 13 bila je procijenjena u nekomparativnom ispitivanju u 185 zdrave dojenčadi i djece u Japanu koja su primila 4 doze u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci. Ispitivanje je pokazalo da su sigurnost i imunogenost općenito bile usporedive s opažanjima u ispitivanjima intramuskularne primjene.

Učinkovitost Prevenara 13

Invazivna pneumokokna bolest

Javno zdravstvo Engleske (engl. *Public Health England*) objavilo je podatke koji pokazuju da je četiri godine nakon uvođenja Prevenara u primarnoj seriji za novorođenčad od dvije doze uz docjepljivanje jednom dozom, u drugoj godini života s 94%-tnom procijepljenošću u Engleskoj i Walesu zabilježeno 98%-tno (95% CI 95; 99) smanjenje bolesti koju uzrokuje 7 serotipova iz cjepiva. Posljedično, četiri godine nakon prelaska na Prevenar 13 dodatno smanjenje pojavnosti invazivne pneumokokne bolesti zbog 7 serotipova u Prevenaru bilo je od 76% u djece mlađe od 2 godine do 91% u djece od 5 do 14 godina. Smanjenja vezana za specifične serotipove za svaki od 5 dodatnih serotipova u Prevenaru 13 (nisu zabilježeni slučajevi za serotip 5 invazivne pneumokokne bolesti) po dobnim skupinama prikazani su u tablici 2 u rasponu od 68% (serotip 3) do 100% (serotip 6A) za djecu mlađu od 5 godina. Značajno smanjenje pojavnosti također je primijećeno u starijim dobnim skupinama koja nisu cijepljena Prevenarom 13 (neizravan učinak).

Tablica 2: Broj slučajeva po specifičnim serotipovima i smanjenja pojavnosti invazivne pneumokokne bolesti u 2013./14. u usporedbi s 2008./09.-2009./10. (2008./10.) po dobi u Engleskoj i Walesu									
	<5 godina			5 do 64 godina			≥65 godina		
	2008.- 10 [§]	2013./ 14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)	2008.- 10 [§]	2013./ 14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)	2008.- 10 [§]	2013./ 14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)
Dodatni serotipovi pokriveni Prevenarom 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%)**
[§] Ispravljeno prema udjelu serotipiziranih uzoraka, podacima o dobi koji nedostaju, denominatoru u usporedbi s 2009./10. i prema trendu u ukupnoj invazivnoj pneumokoknoj bolesti do 2009./10. (nakon čega više nije primijenjen ispravak trenda). * 95% CI uvećan Poissonovim intervalom temeljenim na prekomjernoj disperziji 2,1 promatrano modeliranjem 2000-06 prije Prevenara svih podataka o invazivnoj pneumokoknoj bolesti. ** p<0,005 koji pokriva 6A, pri čemu je p=0,002									

Upala srednjeg uha

U objavljenom ispitivanju koje je provedeno u Izraelu primjenjujući primarne serije od 2 doze uz docjepljivanje jednom dozom u drugoj godini života, učinak Prevenara 13 na upalu srednjeg uha dokumentiran je u populaciji na temelju sustava promatranja na kultiviranju timpanocenteze iz tekućine srednjeg uha u izraelske djece mlađe od 2 godine starosti sa upalom srednjeg uha.

Nakon uvođenja Prevenara i potom Prevenara 13 došlo je do smanjenja pojavnosti od 2,1 do 0,1 slučajeva na 1000 ispitivane djece (95%) za serotipove Prevenara i serotip 6A te smanjenja pojavnosti od 0,9 do 0,1 slučajeva na 1000 djece (89%) za dodatne serotipove 1, 3, 5, 7F i 19A u Prevenaru 13. Godišnja učestalost pneumokokne incidencije upale srednjeg uha smanjila se s 9,6 na 2,1 slučaja na 1000 djece (78%) između srpnja 2004. god. (prije uvođenja Prevenara) i lipnja 2013. god. (nakon uvođenja Prevenara 13).

Upala pluća

U multicentričnom opservacijskom ispitivanju u Francuskoj u kojem su uspoređivana razdoblja prije i nakon prijelaza s Prevenara na Prevenar 13 došlo je do 16%-tnog (2060 do 1725 slučajeva) smanjenja

svih izvanbolničkih slučajeva upale pluća u hitnim službama u djece dobi od 1 mjeseca do 15 godina. Smanjenja su bila 53% (167 do 79 slučajeva) ($p < 0,001$) za izvanbolničke slučajeve upale pluća s pleuralnom efuzijom i 63% (64 do 24 slučajeva) ($p < 0,001$) za mikrobiološki potvrđene slučajeve pneumokoknih izvanbolničkih slučajeva upala pluća. U drugoj godini nakon uvođenja Prevenara 13 ukupni broj izvanbolničkih slučajeva upala pluća zbog 6 dodanih serotipova u cjepivu u Prevenaru 13 smanjeno je od 27 do 7 izolata (74%) .

Smanjenje slučajeva upale pluća bilo kojeg uzročnika bilo je naizraženije u mlađim cijepljenim dobnim skupinama od 31,8% (757 do 516 slučajeva) u dobnj skupini < 2 godine i 16,6 % (833 do 695 slučajeva) u dobnj skupini od 2 do 5 godina. Učestalost u starije, uglavnom necijepljene djece (>5 godina) nije se mijenjala tijekom trajanja ispitivanja.

U aktivnom sustavu promatranja (2004. – 2013.) radi dokumentiranja utjecaja Prevenara i potom Prevenara 13 na izvanbolničke slučajeve upale pluća u djece mlađe od 5 godina u Južnom Izraelu upotrebom primarne serije od 2 doze uz docjepljivanje jednom dozom u drugoj godini života, došlo je do smanjenja od 68% (95% CI 73; 61) u izvanbolničkim posjetima i 32% (95% CI 39; 22) u hospitalizacijama radi izvanbolničkih slučajeva alveolarne upale pluća nakon uvođenja Prevenara 13 u usporedbi s razdobljem prije uvođenja Prevenara.

Učinak na nazofaringealno kliconoštvo

Kod djece sa simptomima akutne upale srednjeg uha u preglednoj studiji u Francuskoj procjenjivale su se promjene nazofaringalnog kliconoštva pneumokoknih serotipova nakon uvođenja Prevenara (7-valentnog) i nastavno Prevenara 13. Prevenar 13 je značajno smanjio nazofaringealno kliconoštvo 6 dodatnih serotipova (i serotipa 6C) u kombinaciji i individualno serotipova 6C, 7F, 19A u usporedbi s Prevenarom. Smanjenje kliconoštva je zabilježeno i za serotip 3 (2,5% naspram 1,1%; $p=0,1$). Nije zabilježeno kliconoštvo serotipova 1 i 5.

Učinak konjugiranog pneumokoknog cjepiva na nazofaringealno kliconoštvo je bio proučavan u randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju u kojem su dojenčad i djeca primila Prevenar 13 ili Prevenar (7-valentni) u dobi od 2, 4, 6 ili 12 mjeseci u Izraelu. Prevenar 13 je značajno smanjio novoidentificirano nazofaringealno kliconoštvo 6 dodatnih serotipova (i serotipa 6C) u kombinaciji i pojedinačno serotipova 1, 6A, 6C, 7F, 19A u usporedbi s Prevenarom. Kod serotipa 3 nije primijećeno smanjenje, a kod serotipa 5 nije bilo moguće procijeniti učinak uslijed prerijetke kolonizacije. Kod 6 od preostalih 7 zajedničkih serotipova primijećene su slične stope nazofaringalnog kliconoštva kod obje vakcinarske skupine; kod serotipa 19F primijećeno je značajno smanjenje.

U ovom ispitivanju zabilježeno je smanjenje serotipova *S. pneumoniae* 19A, 19F i 6A koji nisu osjetljivi na više antibiotika. Smanjenja su bila u rasponu između 34% i 62%, ovisno o serotipu i antibiotiku.

Djelotvornost zaštite Prevenarom (7-valentno cjepivo) u dojenčadi i djece

Djelotvornost 7-valentnog Prevenara bila je procijenjena u dva velika ispitivanja – ispitivanju Northern California Kaiser Permanente (NCKP) i finskom ispitivanju upale srednjeg uha (engl. *the Finnish Otitis Media study*, FinOM). Oba su ispitivanja bila randomizirana, dvostruko slijepa s aktivnom kontrolom. Dojenčad je bila randomizacijom raspodijeljena u skupinu koja je primila Prevenar i skupinu koja je primila kontrolno cjepivo (NCKP: cjepivo protiv meningitisa seroskupine C konjugirano na CRM [MnCC]; FinOM: cjepivo protiv hepatitisa B) u seriji od četiri doze u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci. Rezultati ovih ispitivanja u pogledu djelotvornosti (protiv invazivne pneumokokne bolesti, upale pluća i akutne upale srednjeg uha) prikazani su niže (tablica 3).

Tablica 3: Sažeti prikaz djelotvornosti 7-valentnog cjepiva Prevenar¹			
Test	N	VE²	95% CI
NCKP: Invazivna pneumokokna bolest izazvana serotipom u cjepivu ³	30 258	97%	85, 100
NCKP: klinička upala pluća s promjenama na RTG-u pluća	23 746	35%	4, 56
NCKP: akutni otitis media (AOM) ⁴	23 746		
Ukupno epizoda		7%	4, 10
rekurentni AOM (3 epizode u 6 mjeseci ili 4 epizode u 1 godini)		9%	3, 15
rekurentni AOM (5 epizoda u 6 mjeseci ili 6 epizoda u 1 godini)		23%	7, 36
Timpanostomija s postavljanjem cjevčice		20%	2, 35
FinOM: AOM	1662		
Ukupno epizoda		6%	-4, 16
svi pneumokokni AOM		34%	21, 45
AOM uzrokovan serotipom u cjepivu		57%	44, 67
¹ Prema protokolu			
² Djelotvornost cjepiva			
³ Od listopada 1995. do 20. travnja 1999. g.			
⁴ Od listopada 1995. do 30. travnja 1998. g.			

Učinkovitost Prevenara (7-valentnog)

Učinkovitost (izravni i neizravni učinak) 7-valentnog Prevenara protiv pneumokokne bolesti procijenjena je u programima imunizacije primarnom serijom cijepjenja dojenčadi s dvije i s tri doze i docijepjivanjem (tablica 4). Nakon široke primjene Prevenara, incidencija invazivne pneumokokne bolesti dosljedno je i znatno smanjena.

Pomoću probirne metode, procijenjena djelotvornost protiv određenog serotipa nakon dvije doze primijenjene djeci u dobi manjoj od 1 godine u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosila je 66 % (-29, 91 %) za serotip 6B i 100 % (25, 100 %) za serotip 23F.

Tablica 4: Sažeti prikaz učinkovitosti 7-valentnog Prevenara protiv invazivne pneumokokne bolesti			
Zemlja (godina uvođenja cjepiva)	Preporučeni raspored cijepjenja	Smanjenje bolesti, %	95% CI
Ujedinjeno Kraljevstvo (Engleska i Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 mjeseci	<u>Serotipovi cjepiva:</u> Dvije doze u dobi do 1 godine: 85%	49, 95%
SAD (2000)	2, 4, 6, + 12-15 mjeseci		
Djeca < 5 godina ²		Serotipovi cjepiva: 98% Svi serotipovi: 77%	97, 99% 73, 79%
Osobe ≥ 65 godina ³		Serotipovi cjepiva: 76% Svi serotipovi: 38%	ND ND
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 mjeseci	Svi serotipovi: 73% <u>Serotipovi cjepiva:</u> Serija s 2 doze za dojenčad: 99% završeno cijepjenje: 100%	ND 92, 100% 82, 100%
¹ Djeca < 2 godine. Izračunata djelotvornost cjepiva završno s lipnjem 2008. g. (Broomeova metoda).			
² Podaci iz 2005. g.			
³ Podaci iz 2004. g.			
⁴ Djeca < 5 godina. Od siječnja 2005. do prosinca 2007. g. Potpuna učinkovitost za rutinski raspored cijepjenja 2+1 još nije dostupna.			

Akutna upala srednjeg uha

Nakon uvođenja Prevenara u nacionalni program cijepjenja, promatrana je njegova učinkovitost i protiv akutne upale srednjeg uha i upale pluća kad se davao prema rasporedu 3+1. U retrospektivnoj procjeni velike baze podataka američkog zdravstvenog osiguranja, broj posjeta liječniku zbog akutne upale srednjeg uha u djece mlađe od 2 godine bio je smanjen za 42,7 % (95 % CI, 42,4-43,1 %), a broj liječničkih recepata za akutnu upalu srednjeg uha za 41,9 %, u usporedbi s podacima prije odobrenja

(2004. nasuprot 1997-99. godini). U sličnoj analizi, broj hospitalizacija zbog upale pluća svih uzroka bio je smanjen za 52,4 % , a ambulantnih posjeta za 41,1 %. Kod slučajeva koji su bili specifično utvrđeni kao pneumokokne upale pluća, opaženi broj hospitalizacija djece mlađe od 2 godine bio je smanjen za 57,6 %, a ambulantnih posjeta za 46,9 % u, u usporedbi s podacima prije odobrenja (2004. nasuprot 1997-99. godini). Iako se izravni uzročno-posljedični odnos ne može utvrditi na temelju ovakvih opažajnih ispitivanja, nalazi pokazuju da Prevenar igra važnu ulogu u smanjenju rasprostranjenosti bolesti sluznica (akutne upale srednjeg uha i upale pluća) u ciljnoj populaciji.

Ispitivanje djelotvornosti u odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina

Djelotvornost protiv CAP-a i IPD-a uzrokovanih pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu (engl. *vaccine-type*, VT) procijenjena je u velikom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults-CAPiTA*) u Nizozemskoj. 84 496 ispitanika u dobi od 65 i više godina dobilo je jednokratnu dozu cjepiva Prevenar 13 ili placebo u randomizaciji 1:1.

Ispitivanje CAPiTA uključivalo je dobrovoljce u dobi ≥ 65 godina čija se demografija i zdravstvene karakteristike mogu razlikovati od onih koji traže cjepivo.

Prva epizoda upale pluća koja je zahtijevala hospitalizaciju, potvrđene rendgenom prsnog koša, utvrđena je u otprilike 2% navedene populacije (n=1814 ispitanika), od kojih je 329 slučajeva potvrđeno kao pneumokokni CAP, a 182 slučajeva kao pneumokokni VT-CAP u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja i modificiranoj populaciji s namjerom liječenja (engl. *modified intent to treat*, mITT).

Djelotvornost je dokazana za mjere primarnog i sekundarnih ishoda u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja (tablica 5).

Tablica 5: Djelotvornost cjepiva (engl. <i>vaccine efficacy</i>, VE) za mjere primarnog i sekundarnih ishoda ispitivanja CAPiTA (u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja)					
Mjera ishoda djelotvornosti	Slučajevi			VE (%) (95,2% CI)	p- vrijednos t
	Ukupn o	Skupina cijepljena Prevenarom 13	Skupina cijepljena placebom		
<i>Mjera primarnog ishoda</i>					
Prva epizoda potvrđenog pneumokoknog VT-CAP-a	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Mjere sekundarnih ishoda</i>					
Prva epizoda potvrđenog NB/NI¹ CAP-a uzrokovanog pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Prva epizoda VT-IPD-a²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – nebakterijemijski/neinvazivni ² VT-IPD – invazivna pneumokokna bolest uzrokovana pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu					

Trajanje djelotvornosti zaštite protiv prve epizode pneumokoknog VT-CAP-a, NB/NI pneumokoknog VT-CAP-a i VT-IPD-a obuhvatilo je cijelo 4-godišnje ispitivanje.

Ispitivanje nije osmišljeno kako bi se pokazala djelotvornost u podskupinama, a broj ispitanika u dobi od ≥ 85 godina nije bio dovoljan kako bi se pokazala djelotvornost u toj dobnoj skupini.

Post-hoc analizom procijenjeni su sljedeći ishodi u javnom zdravstvu protiv kliničkog CAP-a (kako je definirano u ispitivanju CAPiTA i na temelju kliničkih nalaza neovisno o radiološkom infiltratu ili

etiološkoj potvrdi): djelotvornost cjepiva, smanjenje stope incidencije i broj potrebnih cijepljenja (tablica 6).

Smanjenje stope incidencije, koje je ujedno poznato i kao incidencija bolesti koja se može spriječiti primjenom cjepiva, je broj slučajeva pojave bolesti koja se može spriječiti primjenom cjepiva na 100 000 osoba-godina promatranja.

U tablici 6 broj potrebnih cijepljenja je mjera koja određuje broj ljudi koje je potrebno cijepiti kako bi se spriječio jedan klinički slučaj CAP-a.

Tablica 6: Djelotvornost cjepiva (VE) protiv kliničkog CAP-a*							
	Epizode		Djelotvornost cjepiva ¹ % (95% CI) (jednostrana p-vrijednost)	Incidencija na 100 000 osoba-godina promatranja		Smanjenje stope incidencije ² (95% CI)	Broj potrebnih cijepljenja ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza svih epizoda	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza prve epizode	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Bolesnici s najmanje 2 sljedeća stanja: kašalj; gnojni iskašljaj, temperatura > 38 °C ili < 36,1 °C; upala pluća (auskultacijski nalaz); leukocitoza; vrijednost C-reaktivnog proteina > 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti; hipoksemija s parcijalnim tlakom kisika < 60 mm Hg prilikom udisanja sobnog zraka.
¹ Za izračun djelotvornosti cjepiva primijenjen je model Poissonove regresije s nasumičnim učincima.
² Na 100 000 osoba-godina promatranja. Smanjenje stope incidencije izračunava se kao incidencija u skupini cijepljenoj placebom umanjena za incidenciju u skupini cijepljenoj cjepivom i bilo je matematički ekvivalentno umnošku djelotvornosti cjepiva i incidencije u skupini liječenoj placebom.
³ Na temelju 5-godišnjeg trajanja zaštite. Broj potrebnih cijepljenja nije stopa, već pokazuje broj spriječenih slučajeva na određeni broj cijepljenih osoba. Broj potrebnih cijepljenja ujedno obuhvaća trajanje ispitivanja ili trajanje zaštite i izračunava se kao broj 1 podijeljen s umnoškom smanjenja stope incidencije i trajanja zaštite (ili trajanja ispitivanja) (=1/(smanjenje stope incidencije × trajanje).

Ispitivanja imunogenosti u odraslih u dobi od ≥ 18 godina i starije osobe

U odraslih osoba nije utvrđena granična vrijednost koncentracije IgG vezivajućih protutijela specifičnih za serotip pneumokoknog polisaharida koja se povezuje sa zaštitom. Sva ključna klinička ispitivanja koristila su se testom serotipski specifične opsonizacije i fagocitoze (OPA) kao surogatom za procjenu moguće djelotvornosti protiv invazivne pneumokokne bolesti i upale pluća. Izračunata je geometrijska sredina titra (GMT) OPA mjerenih mjesec dana nakon svakog cijepljenja. OPA titri bili su izraženi kao recipročna vrijednost najvećeg razrjeđenja seruma koje smanjuje preživljenje pneumokoka za najmanje 50 %.

Ključna ispitivanja Prevenara 13 bila su ustrojena tako da pokažu neinferiornost odgovora funkcionalnih OPA protutijela protiv 13 serotipova i njihovu superiornost za neke serotipove u odnosu na 12 zajedničkih serotipova u odobrenom 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom cjepivu [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] mjesec dana nakon primjene cjepiva. Odgovor na serotip 6A, koji je jedinstven za Prevenar 13, bio je procijenjen na temelju dokazanog četverostrukog povećanja specifičnog OPA titra u odnosu na razinu prije imunizacije.

Pet kliničkih ispitivanja bilo je provedeno u Europi i SAD-u radi procjene imunogenosti Prevenara 13 u različitim dobnim skupinama u dobnom rasponu od 18-95 godina. Klinička ispitivanja Prevenara 13 trenutno nude podatke o imunogenosti u odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina, uključujući i one u dobi od 65 ili više godina, koji su 5 godina prije uključeni u ispitivanje bili cijepljeni jednom ili s više doza 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva. Svako je ispitivanje uključilo zdrave

odrasle i imunokompetentne odrasle ispitanike sa stabilnim osnovnim stanjem za koju se zna da predisponira pojedince za pneumokoknu infekciju (tj. kronična kardiovaskularna bolest, kronična bolest pluća uključujući astmu, bubrežni poremećaji i šećerna bolest, kronična bolest jetre uključujući alkoholnu bolest jetre) te odrasle s čimbenicima rizika, kao što su pušenje i pretjerano konzumiranje alkohola.

Imunogenost i sigurnost Prevenara 13 dokazana je u odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina, uključujući i one prethodno cijepljene pneumokoknim polisaharidnim cjepivom.

Odrasle osobe koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom

U usporednom ispitivanju provedenom u odraslih u dobi od 60 do 64 godine, ispitanici su primili jednu dozu Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva. U istom je ispitivanju druga skupina odraslih u dobi od 50 do 59 godina i još jedna skupina odraslih u dobi od 18 do 49 godina primila jednu dozu Prevenara 13.

Tablica 7 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara, 1 mjesec nakon primjene doze, u osoba u dobi od 60 do 64 godine koje su primile jednu dozu Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva i u osoba u dobi od 50 do 59 godina koje su dobile jednu dozu Prevenara 13.

Tablica 7: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine koje su primile Prevenar 13 ili 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPSV23) i onih u dobi od 50 do 59 godina koje su primile Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 u odnosu na	
	50-59- godišnjaci	60-64- godišnjaci	60-64- godišnjaci	50-59 godišnjaci u odnosu na 60-64-godišnjake		PPSV23, 60-64-godišnjaci	
Serotip	N=350-384	N=359-404	N=367-402	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Za serotip 6A[†], koji je jedinstven za Prevenar 13, statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 2.

U odraslih u dobi od 60 do 64 godine, geometrijske sredine OPA titra na Prevenar 13 bile su neinferiorne geometrijskoj sredini OPA titra izazvanog 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom za dvanaest serotipova prisutnih u oba cjepiva. Za 9 se serotipova pokazalo da su OPA titri statistički značajno veći u osoba koje su primile Prevenar 13.

U odraslih osoba u dobi od 50 do 59 godina, geometrijske sredine OPA titara na svih 13 serotipova u Prevenaru 13 bile su neinferiorne odgovoru na Prevenar 13 u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine. Za 9 serotipova, imunološki odgovor bio je povezan s dobi, jer su odrasli u dobi od 50 do 59 godina imali statistički značajno veće odgovore nego odrasli u dobi od 60 do 64 godine.

U svih odraslih osoba u dobi od 50 ili više godina koje su primile jednu dozu Prevenara 13, OPA titri na serotip 6A bili su značajno veći nego u odraslih osoba u dobi od 60 ili više godina koje su primile jednu dozu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva.

Godinu dana nakon cijepljenja Prevenarom 13, OPA titri opali su u odnosu na one mjesec dana nakon cijepljenja. Međutim, vrijednosti OPA titra za sve serotipove ostale su više od početnih.

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon Prevenara 13
Odrasle osobe u dobi od 50 do 59 godina koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 45	20 do 1234
Odrasle osobe u dobi od 60 do 64 godina koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 37	19 do 733

Tablica 8 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara, 1 mjesec nakon primjene jedne doze Prevenara 13 u osoba u dobi od 18 do 49 godina i u dobi od 60 do 64 godina.

Tablica 8: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina i u dobi od 60 do 64 godine koje su primile Prevenar 13^{a,b}				
	18-49-godišnjaci N=836-866	60-64-godišnjaci N=359-404	18-49-godišnjaci u odnosu na 60-64-godišnjake	
Serotip	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Intervali pouzdanosti (CI) za omjer povratne su transformacije intervala pouzdanosti temeljenog na studentovoj t distribuciji za geometrijsku sredinu razlike logaritama mjera.

U odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina, geometrijske sredine OPA titara na svih 13 serotipova u Prevenaru 13 su bile neinferiorne odgovoru na Prevenar 13 u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine.

Godinu dana nakon cijepljenja Prevenarom 13, OPA titri opali su u odnosu na one mjesec dana nakon cijepljenja. Međutim, vrijednosti OPA titra za sve serotipove ostale su više od početnih.

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon primjene Prevenara 13
Odrasle osobe u dobi od 18 do 49 godina koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 186	23 do 2948

Odrasli koji su prethodno bili cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom
 Imunološki odgovor na Prevenar 13 izravno je uspoređen s imunološkim odgovorom na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u ispitivanju provedenom u odraslih u dobi ≥ 70 godina, koji su primili jednu dozu pneumokoknog polisaharidnog cjepiva najmanje 5 godina prije ispitivanog cijepljenja.

Tablica 9 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara (OPA GMT, 1 mjesec nakon doze, u odraslih osoba cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjepivom u dobi ≥ 70 godina koje su dobile jednu dozu ili Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva.

Tablica 9: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi ≥ 70 godina cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjepivom koje su dobile Prevenar 13 ili 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	OPA GMT Prevenara u odnosu na PPSV23	
Serotip	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Za serotip 6A[†], koji je jedinstven za Prevenar 13, statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 2.

U odraslih cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjepivom najmanje 5 godina prije kliničkog ispitivanja, geometrijske sredine OPA titara na Prevenar 13 bile su neinferiorne odgovorima na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo za 12 zajedničkih serotipova. Nadalje, u tom su ispitivanju bile dokazane statistički značajno veće geometrijske sredine OPA titara za 10 od 12 zajedničkih serotipova. Imunološki odgovor na serotip 6A bio je statistički značajno veći nakon cijepljenja Prevenarom 13 nego 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom.

Godinu dana nakon cijepljenja Prevenarom 13 u odraslih osoba u dobi od 70 ili više godina koje su prethodno bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom najmanje 5 godina prije uključivanja u ispitivanje, OPA titri opali su u usporedbi s vrijednostima mjesec dana nakon cijepljenja. Međutim, OPA titri za sve serotipove ostali su viši od početnih vrijednosti:

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon primjene Prevenara 13
Odrasli ≥ 70 godina cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom prije najmanje 5 godina	9 do 122	18 do 381

Imunološki odgovori u posebnim populacijama

Pojedinci s uvjetima opisanim u nastavku imaju povišeni rizik od pneumokokne bolesti. Klinički značaj razine antitijela izazvanih Prevenarom 13 u tim posebnim populacijama nije poznat.

Bolest srpastih stanica

Otvoreno ispitivanje jedne skupine s 2 doze cjepiva Prevenar 13 koje se davalo u razmaku od 6 mjeseci provedeno je u Francuskoj, Italiji, Ujedinjenom Kraljevstvu, SAD-u, Libanonu, Egiptu i Saudijskoj Arabiji na 158 djece i adolescenata u dobi ≥ 6 do <18 godina s bolesti srpastih stanica koja su prethodno cijepljeni s jednom ili više doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka najmanje 6 mjeseci prije uključivanja. Nakon prvog cijepljenja Prevenar 13 potaknuo je razine protutijela mjerene i s geometrijskim sredinama koncentracija protutijela IgG i geometrijskim

sredinama titrova protutijela OPA koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepjenja. Nakon druge doze imunološki odgovori bili su usporedivi s onima nakon prve doze. Godinu dana nakon druge doze razine antitijela mjerene geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara OPA protutijela bile su više od razina prije prve doze Prevenara 13, osim za geometrijske sredine koncentracija IgG protutijela za serotipove 3 i 5 koji su bili brojčano slični.

Dodatni podaci o imunogenosti Prevenara (7-valentnog): djeca s bolesti srpastih stanica

Imunogenost Prevenara ispitana je u multicentričnom, otvorenom ispitivanju u 49 dojenčadi s anemijom srpastih stanica. Djeca su bila cijepjena Prevenarom (3 doze u razmaku od mjesec dana od 2. mjeseca života), a od njih je 46 primilo i 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u dobi od 15-18 mjeseci. Nakon primarne imunizacije, 95,6 % ispitanika imalo je razine protutijela od najmanje 0,35 µg/ml na svih sedam serotipova koji se nalaze u Prevenaru. Opaženo je značajno povišenje koncentracije protutijela protiv svih sedam serotipova nakon cijepjenja polisaharidnim cjepivom, što ukazuje na to da je uspostavljena dobra imunološka memorija.

HIV infekcija

Djeca i odrasli koji nisu prethodno cijepjeni cjepivom protiv pneumokoka

HIV-om zaražena djeca i odrasli u kojih su opažene vrijednosti CD4 ≥ 200 stanica/µl (srednja vrijednost 717,0 stanica/µl), virusno opterećenje < 50 000 kopija/ml (srednja vrijednost 2090,0 kopija/ml), bez bolesti povezanih s aktivnom SIDA-om te koji nisu prethodno cijepjeni protiv pneumokoka primili su tri doze Prevenara 13. Naknadno je, prema općim preporukama, primijenjena jedna doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka. Cjepiva su primjenjivana u jednomjesečnim intervalima. Imunološki su odgovori procijenjeni kod 259-270 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti približno mjesec dana nakon svake doze cjepiva. Prevenar 13 je nakon prve doze potaknuo razine protutijela mjerenih geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara OPA protutijela koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepjenja. Imunološki su odgovori nakon druge i treće doze Prevenara 13 bili slični onima nakon prve doze ili viši od njih.

Odrasli koji su prethodno cijepjeni 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka

HIV-om zaraženi odrasli u dobi ≥ 18 godina u kojih su opažene vrijednosti CD4 ≥ 200 stanica/µl (srednja vrijednost 609,1 stanica/µl) i virusno opterećenje < 50 000 kopija/ml (srednja vrijednost 330,6 kopija/ml) te bez bolesti povezanih s aktivnom SIDA-om koji su prethodno cijepjeni s 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka koje se primjenjivalo najmanje 6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje. Ispitanici su primili 3 doze cjepiva Prevenar 13 prilikom uključivanja, 6 mjeseci te 12 mjeseci nakon prve doze cjepiva Prevenar 13. Imunološki odgovori procijenjeni su kod 231-255 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti, približno mjesec dana nakon svake doze Prevenara 13. Nakon cijepjenja prvom dozom, Prevenar 13 potaknuo je razine protutijela mjerene i geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara protutijela OPA koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepjenja. Nakon druge doze i treće doze cjepiva Prevenar 13, imunološki odgovori bili su usporedivi s onima nakon prve doze ili viši od njih. U ispitivanju je 162 ispitanika dobilo jednu prethodnu dozu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva, 143 ispitanika je dobilo dvije prethodne doze i 26 ispitanika je dobilo više od dvije prethodne doze 23-valentnog polisaharidnog cjepiva. Ispitanici koji su primili dvije ili više prethodne doze 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka pokazali su sličan imunološki odgovor u usporedbi s ispitanicima koji su primili jednu prethodnu dozu.

Presađene hematopoetske matične stanice

Djeca i odrasle osobe s alogenim presađenim hematopoetskim matičnim stanicama u dobi od dvije ili više godina s potpunom hematološkom remisijom podležeće bolesti ili s vrlo dobrom djelomičnom remisijom u slučaju limfoma i mijeloma primali su tri doze Prevenara 13 s intervalima između doza od najmanje mjesec dana. Prva je doza primijenjena tri do šest mjeseci nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Četvrta doza (docjepljivanje) Prevenara 13 primijenjena je 6 mjeseci nakon treće doze. Jedna doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka primijenjena je, prema općim preporukama, mjesec dana nakon četvrte doze Prevenara 13. Imunološki odgovori

mjereni geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela procijenjeni su kod 168-211 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti, približno mjesec dana nakon cijepljenja. Prevenar 13 potaknuo je povišene razine protutijela nakon svake doze Prevenara 13. Imunološki odgovori nakon četvrte doze Prevenara 13 bili su značajno viši za sve serotipove u usporedbi s odgovorima nakon treće doze. Funkcionalni titri protutijela (OPA titri) nisu mjereni tijekom ovog ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
sukcinatna kiselina
polisorbat 80
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Prevenar 13 je stabilan četiri dana pri temperaturi do 25°C. Pri isteku ovog perioda Prevenar 13 treba primijeniti ili odložiti u otpad. Ovi podaci služe kao uputa zdravstvenim radnicima u slučaju privremenih odstupanja temperature.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije za injekcije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (klorobutilna guma koja ne sadrži lateks) i zaštitnom kapicom na vrhu (izoprenska bromobutilna guma koja ne sadrži lateks).

Veličine pakiranja od 1, 10 i 50, s ili bez igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom čuvanja može se primijetiti bijeli talog i bistri supernatant. Ovi znakovi ne ukazuju na kvarenje.

Prije istiskivanja zraka iz štrcaljke cjepivo treba dobro protresti kako bi se dobila homogena bijela suspenzija te ga prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i/ili nije promijenilo fizikalne osobine. Nemojte primijeniti cjepivo ako sadržaj izgleda drugačije.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. prosinca 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju u jednodoznoj bočici
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

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

¹Konjugirani na proteinski nosač CRM₁₉₇, adsorbirani na aluminijev fosfat.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži otprilike 32 µg proteinskog nosača CRM₁₉₇ i 0,125 mg aluminija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u jednodoznoj bočici.
Cjepivo je homogena bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 6 tjedana do 17 godina radi prevencije invazivne bolesti, upale pluća i akutne upale srednjeg uha prouzročenih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Aktivna imunizacija odraslih u dobi ≥ 18 godina i starijih osoba radi prevencije invazivne bolesti i upale pluća prouzročenih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za podatke o zaštiti od specifičnih serotipova pneumokoka.

O primjeni Prevenara 13 treba odlučiti na temelju službenih preporuka, uzimajući pritom u obzir rizik invazivne bolesti i upale pluća u različitim dobnim skupina, prisutne dodatne bolesti kao i razlike u epidemiologiji serotipova u različitim geografskim područjima.

4.2 Doziranje i način primjene

Rasporedi imunizacije Prevenarom 13 trebaju se temeljiti na službenim preporukama.

Doziranje

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

U dojenčadi koja je primila prvu dozu Prevenara 13 preporučuje se cijepljenje dovršiti Prevenarom 13.

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci

Primarna serija cijepjenja od tri doze

Preporučuje se imunizacija serijom od četiri doze, svaka po 0,5 ml. Primarna serija za dojenčad sastoji se od tri doze, s time da se prva doza uobičajeno daje u dobi od 2 mjeseca, a ostale doze u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Prva se doza može dati najranije u dobi od šest tjedana. Četvrta doza (docjepljivanje tj. "booster") preporučuje se u dobi između 11 i 15 mjeseci.

Primarna serija cijepjenja od dvije doze

Alternativno, kad se Prevenar 13 daje u sklopu rutinskog programa imunizacije dojenčadi, može se dati serija od tri doze, svaka po 0,5 ml. Prva se doza može primijeniti u dobi od 2 ili više mjeseci, a druga doza 2 mjeseca kasnije. Treća doza (docjepljivanje) preporučuje se u dobi između 11 i 15 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Prijevremeno rođena dojenčad (< 37 tjedana gestacije)

Preporučena serija imunizacije u prijevremeno rođene dojenčadi se sastoji od četiri doze, a svaka doza sadrži 0,5 ml. Primarna serija imunizacije dojenčadi sastoji se od tri doze, s prvom dozom koja se daje u 2. mjesecu života te s intervalom od najmanje mjesec dana između doza. Prva doza može se dati već u 6. tjednu života. Četvrta doza (docjepljivanje) preporučuje se između 11. i 15. mjeseca života (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Necijepljena dojenčad i djeca ≥ 7 mjeseci

Dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci

Dvije doze, svaka po 0,5 ml, s razmakom od najmanje jednog mjeseca između doza. Treća doza preporučuje se u drugoj godini života.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do 23 mjeseca

Dvije doze, svaka po 0,5 ml, s razmakom od najmanje 2 mjeseca između doza (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina

Jedna jednokratna doza od 0,5 ml.

Raspored cijepjenja Prevenarom 13 za dojenčad i djecu prethodno cijepjenu Prevenarom (7-valentnim) (serotipovi bakterije *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Prevenar 13 sadrži istih 7 serotipova koji se nalaze u Prevenaru, na istom proteinskom nosaču CRM₁₉₇.

Dojenčad i djeca koja su počela program imunizacije Prevenarom mogu nastaviti cijepljenje Prevenarom 13 nakon bilo koje doze.

Mala djeca (u dobi od 12 do 59 mjeseci) potpuno imunizirana Prevenarom (7-valentnim)

Mala djeca koja se smatraju potpuno imunizirana Prevenarom (7-valentnim) trebaju primiti jednu dozu od 0,5 ml Prevenara 13 kako bi se izazvao imunološki odgovor na 6 dodatnih serotipova. Tu dozu Prevenara 13 treba primijeniti najmanje 8 tjedana nakon zadnje doze Prevenara (7-valentnog) (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti od 5-17 godina

Djeca u dobi od 5 do 17 godina mogu primiti jednu dozu Prevenara 13 ako su prethodno bili cijepljeni s jednom ili više doza Prevenara. Ovu dozu Prevenara 13 treba primijeniti najkasnije 8 tjedana nakon zadnje doze Prevenara (7-valentnog) (vidjeti dio 5.1).

Odrasli u dobi > 18 godina i starije osobe

Jedna jednokratna doza.

Potreba za revakcinacijom dodatnom dozom Prevenara 13 nije ustanovljena.

Ako se primjena 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva smatra prikladnom, prvo treba dati Prevenar 13 bez obzira na prethodni cjepni status protiv pneumokoka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Pojedinci sa stanjima zbog kojih mogu biti pod povećanim rizikom od invazivne pneumokokne infekcije (poput bolesti srpastih stanica ili infekcije HIV-om) uključujući one koji su prethodno cijepljeni s jednom ili više doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka mogu primiti barem jednu dozu cjepiva Prevenar 13 (vidjeti dio 5.1).

U osoba s presađenim hematopoetskim matičnim stanicama preporučena serija imunizacije sastoji se od četiri doze Prevenara 13 (svaka doza od 0,5 ml). Primarna se serija sastoji od tri doze. Prva se doza daje tri do šest mjeseci nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica, a sljedeće u intervalu od barem jednog mjeseca između doza. Četvrta doza (docjepljivanje) preporučuje se šest mjeseci nakon treće doze (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Cjepivo se primjenjuje intramuskularnom injekcijom. Najpogodnija mjesta su anterolateralna strana bedra (*musculus vastus lateralis*) u dojenčadi i deltoidni mišić nadlaktice u djece i odraslih.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili toksoid difterije.

Kao i kod svih drugih cjepiva, primjenu Prevenara 13 treba odgoditi u osoba koje boluju od teške, akutne febrilne bolesti. Međutim, cijepljenje nije potrebno odgoditi ako je prisutna lakša infekcija, kao što je prehlada.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prevenar 13 ne smije se primijeniti intravenski.

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, potrebno je osigurati dostupnost odgovarajuće medicinske skrbi i nadzora zbog rijetkih slučajeva anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Ovo se cjepivo ne smije primijeniti u obliku intramuskularne injekcije osobama s trombocitopenijom ili nekim poremećajem koagulacije koji predstavlja kontraindikaciju za intramuskularnu injekciju, ali može se dati supkutano ako je moguća korist jasno veća od rizika (vidjeti dio 5.1).

Prevenar 13 pruža zaštitu samo protiv onih serotipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* koji su uključeni u cjepivo i neće štititi protiv drugih mikroorganizama koji uzrokuju invazivnu bolest, upalu pluća ili upalu srednjeg uha. Kao ni druga cjepiva, ni Prevenar 13 neće zaštititi od pneumokokne bolesti svaku osobu koja primi cjepivo. Za najnovije epidemiološke informacije u Vašoj zemlji potrebno je obratiti se nadležnoj nacionalnoj organizaciji.

Osobe s narušenim odgovorom imunološkog sustava, bilo zbog imunosupresivne terapije, genetskog oštećenja, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili drugih uzroka, mogu imati slabiji odgovor protutijela na aktivnu imunizaciju.

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i imunogenosti cjepiva za pojedince s bolesti srpastih stanica, HIV infekcijom ili presađenim hematopoetskim matičnim stanicama (vidjeti 5.1). Podaci o sigurnosti i imunogenosti Prevenara 13 nisu dostupni za pojedince u drugim specifično imunokompromitiranim skupinama (npr., zloćudna bolest ili nefrotski sindrom) i tu cijepljenje treba razmotriti na individualnoj razini.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, odnosno zanemarive količine natrija.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

U kliničkim je ispitivanjima Prevenar 13 izazvao imunološki odgovor na svih trinaest serotipova uključenih u cjepivo. Imunološki odgovor na serotip 3 nakon doze docjepljivanja nije bio povišen iznad razine opažene nakon serije cijepjenja u dojenačkoj dobi; klinička važnost ovog opažanja za stvaranje imunološke memorije za serotip 3 nije poznata (vidjeti dio 5.1).

Udio funkcionalnih protutijela (OPA titar $\geq 1:8$) u cijepljenih osoba s imunološkim odgovorom na serotipove 1, 3 i 5 bio je visok. Međutim, vrijednost geometrijske sredine OPA (engl. *opsonophagocytic activity*) titra bila je niža od vrijednosti titra protutijela na sve ostale dodatne serotipove u cjepivu; klinička važnost ovog opažanja s obzirom na djelotvornost zaštite nije poznata (vidjeti dio 5.1).

Ograničeni podaci pokazuju da 7-valentni Prevenar (primarna serija od tri doze) izaziva prihvatljiv imunološki odgovor u dojenčadi s anemijom srpastih stanica uz sigurnosni profil sličan onome opaženom u skupinama koje nemaju visoki rizik (vidjeti dio 5.1).

Djeca mlađa od 2 godine morala bi primiti seriju cjepiva Prevenar 13 odgovarajuću za svoju dob (vidjeti dio 4.2). Primjena pneumokoknog konjugiranog cjepiva ne može zamijeniti primjenu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva u djece u dobi od 2 ili više godina sa zdravstvenim tegobama (kao što je anemija srpastih stanica, asplenija, HIV infekcija, kronična bolest ili imunokompromitiranost), zbog kojih su izložena većem riziku od invazivne bolesti izazvane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*. Gdje god je to preporučeno, rizična djeca u dobi od 24 ili više mjeseci koja su već primila primarno cijepljenje Prevenarom 13 trebaju primiti 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo. Vremenski razmak između 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (Prevenar 13) i 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva ne smije biti manji od 8 tjedana. Dostupni podaci ne pokazuju može li primjena 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva djeci koja nisu primila primarno cijepljenje ili djeci koja su primila primarno cijepljenje Prevenarom 13 rezultirati slabijim odgovorom na daljnje doze Prevenara 13.

Potrebno je razmotriti mogućnost rizika od apneje i potrebu za praćenjem disanja tijekom 48-72 sata kad se provodi primarna imunizacija dojenčadi koja je bila vrlo rano rođena (rođenih nakon ≤ 28 tjedana gestacije), a osobito one s nezrelošću dišnog sustava u povijesti bolesti. Budući da je korist od cijepjenja u ove skupine dojenčadi velika, cijepljenje ne bi trebalo uskratiti niti odgađati.

Za serotipove u cjepivu, očekuje se da će zaštita od upale srednjeg uha biti znatno niža od zaštite od invazivne bolesti. Budući da upalu srednjeg uha uzrokuju mnogi drugi mikroorganizmi osim serotipova pneumokoka zastupljenih u cjepivu, očekivana zaštita od upale srednjeg uha bit će slaba (vidjeti dio 5.1).

Kad se Prevenar 13 primjenjuje istodobno sa Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), stopa febrilnih reakcija je slična onima opaženima kad se primjenjuje istodobno Prevenar (7-valentni) i Infanrix hexa (vidjeti dio 4.8). Uočena je povećana stopa prijavljivanja konvulzija (s ili bez vrućice) i hipotono-hiporesponzivne epizode (HHE) s istodobnom primjenom Prevenara 13 i Infanrix hexa (vidjeti dio 4.8).

Liječenje antipireticima treba započeti sukladno lokalnim smjernicama liječenja djece s konvulzivnim poremećajima ili febrilnim konvulzijama u povijesti bolesti te u sve djece koja primaju Prevenar 13 istodobno s cjelostaničnim cjepivima protiv pertusisa.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Prevenar 13 može se davati istodobno s bilo kojim od sljedećih antigena bilo monovalentnim ili kombiniranim cjepivima: difterija, tetanus, acelularno ili cjelostanično cjepivo protiv pertusisa, *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktivirani poliomijelitis, hepatitis B, (vidjeti dio 4.4 upute za Infanrix hexa) meningokok seroskupine C, ospice, zaušnjaci, rubeola, vodene kozice i rotavirus.

Prevenar 13 se također može u dobi između 12 i 23 mjeseca davati istodobno s polisaharidnim cjepivom protiv meningokoka serogrupe A, C, W i Y, konjugiranim na toksoid tetanusa, djeci u koje je odgovarajuće provedeno primarno cijepljenje cjepivom Prevenar 13 (prema lokalnim preporukama).

Podaci iz kliničkog ispitivanja nakon što je cjepivo stavljeno u promet koja je procijenjivala utjecaj profilaktičke primjene antipiretika (ibuprofena i paracetamola) na imunološki odgovor na Prevenar 13 ukazuju da primjena paracetamola istodobno ili unutar istog dana kad se primijenjuje i cjepivo, može umanjiti imunološki odgovor na Prevenar 13 nakon serije cijepjenja dojenčadi. Odgovori na dozu docjepijavanja primijenjenu u dobi od 12 mjeseci bili su nepromijenjeni. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Djeca i adolescenti od 6 do 17 godina

Trenutno nema dostupnih podataka u vezi istodobne primjene s drugim cjepivima.

Odrasli u dobi od 18 do 49 godina

Nema dostupnih podataka u vezi istodobne primjene s drugim cjepivima.

Odrasli u dobi od 50 godina i stariji

Prevenar 13 može se primijeniti istovremeno sa sezonskim trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv influence.

U dva ispitivanja provedena u odraslih osoba u dobi od 50 do 59 godina i 65 ili više godina, dokazano je da se Prevenar 13 može dati istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe. Odgovori na sva tri antigena u trovalentnom inaktiviranom cjepivu protiv gripe bili su usporedivi kad se to cjepivo davalo samo i kad se davalo istodobno s Prevenarom 13.

Kad se Prevenar 13 davao istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe, imunološki odgovor na Prevenar 13 bio je slabiji u usporedbi s onim kad se Prevenar 13 davao sam, no nije bilo dugotrajnog učinka na razine cirkulirajućih protutijela.

U trećem ispitivanju u odraslih u dobi od 50 do 93 godine dokazano je da se Prevenar 13 može davati istodobno sa sezonskim četverovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe. Imunološki odgovori na sva 4 soja iz četverovalentnog inaktiviranog cjepiva bili su neinferiorni kada se Prevenar 13 davao istodobno sa četverovalentnim inaktiviranim cjepivom, u usporedbi s onima kada se četverovalentno inaktivirano cjepivo davalo samo.

Imunološki odgovori na Prevenar 13 bili su neinferiorni kada se Prevenar 13 davao istodobno sa četverovalentnim inaktiviranim cjepivom u usporedbi s onima kada se Prevenar 13 davao sam. Kao i kod istodobne primjene s trovalentnim cjepivima, imunološki odgovori na neke serotipove pneumokoka bili su niži kada su oba cjepiva primijenjena istodobno.

Istodobna primjena s drugim cjepivima nije ispitana.

Različita cjepiva koja se istodobno injiciraju uvijek se moraju injicirati na različita mjesta na tijelu.

Istodobna primjena Prevenara 13 i 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva nije ispitana. Kad se Prevenar 13 u kliničkim ispitivanjima dao 1 godinu nakon 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva, imunološki odgovori na sve serotipove bili su slabiji nego kad se Prevenar 13 dao ispitanicima koji prethodno nisu bili imunizirani 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pneumokoknog 13-valentnog konjugiranog cjepiva u trudnica. Primjenu Prevenara 13 treba izbjegavati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pneumokokno 13-valentno konjugirano cjepivo u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prevenar 13 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 „Nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Analize stopa prijavljivanja nuspojava nakon što je cjepivo stavljeno u promet, ukazuju na potencijalno povećani rizik od konvulzija s ili bez vrućice, te HHE kada se uspoređuju grupe koje su paralelno dobivale Prevenar 13 i Infanrix hexa s onima koje su dobivale samo Prevenar 13.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja cjepiva u promet za sve dobne skupine navedene su u ovom dijelu prema klasifikaciji organskih sustava i sljedom prema sve manjoj učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Sigurnost cjepiva procijenjena je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je primijenjeno 14 267 doza u 4429 zdrave dojenčadi u dobi od 6 tjedana pri prvom cijepljenju i 11 do 16 mjeseci pri docijepljenju. U svim ispitivanjima u dojenčadi, Prevenar 13 primjenjivao se istodobno s cjepivima koja se rutinski primjenjuju u pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.5).

Bila je procijenjena i sigurnost u 354 prethodno necijepjene djece (u dobi od 7 mjeseci do 5 godina).

Najčešće zabilježene nuspojave kod djece od 6 tjedana starosti do 5 godina bile su reakcije na mjestu primjene cjepiva, vrućica, razdražljivost, smanjeni apetit i pretjerano i/ili smanjeno spavanje.

U kliničkim ispitivanjima u dojenčadi koja su cijepljena u dobi od 2,3 i 4 mjeseca, vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ je

prijavljena u višoj stopi kod dojenčadi koja su primila Prevenar (7-valentni) istodobno sa Infanrix hexa (28,3% do 42,3%) nego u onih koja su primila samo Infanrix hexa (15,6% do 23,1%). Nakon docjepljivanja djece u dobi od 12 do 15 mjeseci, vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ je bila prijavljena u 50,0% dojenčadi koja su primila Prevenar (7-valentni) i Infanrix hexa u isto vrijeme u usporedbi s 33,6% dojenčadi koja su primila samo Infanrix hexa. Ove nuspojave su bile uglavnom umjerene (manje ili jednako 39°C) i prolazne.

Povećan broj reakcija na mjestu primjene cjepiva zabilježen je u djece starije od 12 mjeseci u odnosu na stope zabilježene u dojenčadi tijekom primarne serije cijepljenja Prevenarom 13.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima, sigurnosni profil Prevenara 13 bio je sličan sigurnosnom profilu Prevenara. Sljedeće učestalosti temelje se na nuspojavama za koje se u kliničkim ispitivanjima procijenilo da su povezane s Prevenarom 13:

Poremećaji imunološkog sustava:

Rijetko: reakcija preosjetljivosti uključujući edem lica, dispneja, bronhospazam

Poremećaji živčanog sustava:

Manje često: konvulzije (uključujući febrilne konvulzije)

Rijetko: hipotono-hiporesponzivna epizoda

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: smanjeni apetit

Često: povraćanje; proljev

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: osip

Manje često: urtikarija ili osip sličan urtikariji

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: pireksija; razdražljivost; bilo kakav eritem na mjestu primjene cjepiva, otvrdnuće/oteklina ili bol/osjetljivost na dodir; somnolencija; slaba kakvoća sna

Eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina 2,5 cm–7,0 cm (nakon doze docjepljivanja i u starije djece [u dobi od 2 do 5 godina])

Često: pireksija $> 39^{\circ}\text{C}$; ograničene kretnje uda u koji se primijenilo cjepivo (zbog bola); eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina 2,5 cm–7,0 cm (nakon dojenačke serije)

Manje često: eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina $> 7,0$ cm; plakanje

Dodatne informacije za posebne populacije:

Apneja u dojenčadi koja je vrlo rano rođena (nakon ≤ 28 tjedana gestacije) (vidjeti dio 4.4).

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina

Sigurnost se procjenjivala kod 592 djece (294 djece u dobi od 5 do 10 godina koja su prethodno bila imunizirana najmanje jednom dozom Prevenara i kod 298 djece u dobi od 10 do 17 godina koja nisu primila pneumokokno cjepivo).

Najčešći štetni događaji kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina bili su:

Poremećaji živčanog sustava:

Često: glavobolje

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: smanjen apetit
Često: povraćanje; proljev

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: osip; urtikarija ili osip sličan urtikariji

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: iritabilnost; eritem na mjestu primjene cjepiva; induracija/oticanje ili bol/osjetljivost; somnolencija; slaba kakvoća sna; osjetljivost na mjestu cijepjenja (uključujući ograničenu pokretljivost ruke)
Često: pireksija

Ostali štetni događaji koji su prethodno primijećeni kod dojenčadi i djece u dobi od 6 tjedana do 5 godina mogu se pojaviti i kod ove dobne skupine, no u ovom ispitivanju nisu primijećeni najvjerojatnije zbog male veličine uzorka.

Dotatne informacije za posebne populacije

Djeca i adolescenti s bolesti srpastih stanica, HIV infekcijom ili presađenim hematopoetskim matičnim stanicama imaju slične frekvencije nuspojava osim što su glavobolje, povraćanje, proljev, pireksija, umor, artralgijska i mialgijska bila vrlo česta.

Odrasli u dobi od ≥ 18 godina i starije osobe

Sigurnost je procijenjena u 7 kliničkih ispitivanja u koja je bilo uključeno 91 593 odraslih osoba u dobi od 18 do 101 godine. Prevenar 13 bio je primijenjen u 48 806 odraslih osoba; 2616 (5,4 %) u dobi od 50 do 64 godine i 45 291 (92,8 %) u dobi od 65 ili više godina. Jedno od 7 ispitivanja uključivalo je skupinu odraslih (n=899) u dobi od 18 do 49 godina koji su primili Prevenar 13 i koji nisu prethodno cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom. Među odraslim osobama koje su primile Prevenar 13, njih 1916 bilo je prethodno cijepljeno 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom najmanje 3 godine prije ispitivanog cijepjenja, a 46 890 nije primilo 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo.

Trend smanjivanja učestalosti nuspojava povezuje se s porastom dobi; odrasli >65 godina starosti (bez obzira na prethodni cjepni status protiv pneumokoka) prijavili su manje nuspojava nego mlađe odrasle osobe, a najčešće nuspojave općenito su se javile u najmlađih odraslih osoba, u dobi od 18 do 29 godina.

Općenito, kategorije učestalosti bile su slične u svim dobnim skupinama, s iznimkom povraćanja koje je bilo vrlo često ($\geq 1/10$) u odraslih u dobi od 18 do 49 godina i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u svim ostalim dobnim skupinama, a vrućica je bila vrlo česta u odraslih u dobi od 18 do 29 godina i česta u svim ostalim dobnim skupinama. Jaka bol/osjetljivost na mjestu injekcije i jako ograničena pokretljivost ruku bila je vrlo česta u odraslih u dobi od 18 do 39 godina i česta u svim ostalim dobnim skupinama.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

Podaci o lokalnim reakcijama i sistemskim događajima prikupljali su se svakodnevno nakon svakog cijepjenja tijekom 14 dana u 6 ispitivanja i 7 dana u preostalom ispitivanju. Sljedeće učestalosti temelje se na nuspojavama koje su procijenjene u kliničkim ispitivanjima s Prevenarom 13 u odraslih:

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Vrlo često: smanjeni apetit

Poremećaji živčanog sustava:

Vrlo često: glavobolje

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: proljev; povraćanje (u odraslih u dobi od 18 do 49 godina)
Često: povraćanje (u odraslih u dobi od 50 i više godina)
Manje često: mučnina

Poremećaji imunološkog sustava:

Manje često: reakcija preosjetljivosti uključujući edem lica, dispneju, bronhospazam

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Vrlo često: osip

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: zimica; umor; eritem na mjestu primjene injekcije; otvrdnuće/oteklina na mjestu primjene injekcije; bol/osjetljivost na mjestu primjene injekcije (jaka bol/osjetljivost na mjestu primjene injekcije vrlo često u odraslih u dobi od 18 do 39 godina); ograničena pokretljivost ruke (jako ograničena pokretljivost ruke vrlo često u odraslih u dobi od 18 do 39 godina)
Često: pireksija (vrlo često u odraslih u dobi od 18 do 29 godina)
Manje često: limfadenopatija lokalizirana na regiju mjesta primjene injekcije

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Vrlo često: artralgija; mialgija

Općenito nisu primijećene nikakve značajne razlike u učestalosti nuspojava kad se Prevenar 13 davao odraslim osobama koje su prethodno bile cijepljene pneumokoknim polisaharidnim cjepivom.

Dodatne informacije za posebne populacije

Odrasli bolesnici s HIV-om imali su sličnu učestalost nuspojava osim što su pireksija i povraćanje bili vrlo česti i mučnina česta.

Odrasle osobe s presađenim hematopoetskim matičnim stanicama imale su sličnu učestalost nuspojava osim što su pireksija i povraćanje bili vrlo česti.

Veća učestalost nekih izazvanih sistemskih reakcija bila je opažena kad se Prevenar 13 primjenjivao istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe nego kad se trovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe primjenjivalo samo (glavobolja, zimica, osip, smanjeni apetit, artralgija i mialgija) ili kad se Prevenar 13 primjenjivao sam (glavobolja, umor, zimica, smanjeni apetit i artralgija).

Nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja cjepiva Prevenar 13 u promet

Sljedeće nuspojave smatraju se nuspojavama Prevenara 13. Budući da su ove nuspojave bile spontano prijavljene, njihova se učestalost nije mogla utvrditi i stoga se smatra nepoznatom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

limfadenopatija (lokalizirana na regiju primjene cjepiva)

Poremećaji imunološkog sustava:

anafilaktička/anafilaktoidna reakcija uključujući šok; angioedem

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

multiformni eritem

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

urtikarija na mjestu primjene cjepiva; dermatitis na mjestu primjene cjepiva; svrbež na mjestu primjene cjepiva; naleti crvenila

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje Prevenarom 13 nije vjerojatno zbog toga što se isporučuje u jednodoznoj bočici. Međutim, u dojenčadi i djece zabilježeni su slučajevi predoziranja Prevenarom 13 definirani kao primjena sljedeće doze vremenski bliže prethodnoj nego što je preporučeno. Općenito su nuspojave zabilježene kod predoziranja sukladne onima koje su zabilježene uz doze koje se daju prema preporučenom pedijatrijskom rasporedu za Prevenar 13.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjeviva, pneumokokna cjeviva; ATK oznaka: J07AL02

Prevenar 13 sadrži 7 pneumokoknih kapsularnih polisaharida koji se nalaze i u Prevenaru (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i još 6 dodatnih polisaharida (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), koji su svi konjugirani na proteinski nosač CRM₁₉₇.

Rasprostranjenost bolesti

Dojenčadi i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Na temelju praćenja serotipova u Europi provedenom prije uvođenja Prevenara, procjenjuje se da Prevenar 13 pokriva 73-100 % (ovisno o zemlji) serotipova koji uzrokuju invazivnu pneumokoknu bolest u djece mlađe od 5 godina. U toj dobnoj skupini, serotipovi 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A uzrokuju 15,6 % do 59,7 % invazivnih bolesti, ovisno o zemlji, promatranom vremenskom periodu i primjeni Prevenara.

Akutna upala srednjeg uha česta je bolest u djece i ima različitu etiologiju. Bakterije su uzročnici u 60-70 % kliničkih epizoda akutne upale srednjeg uha. *S. pneumoniae* jedan je od najčešćih uzročnika bakterijske akutne upale srednjeg uha u svijetu.

Procjenjuje se da Prevenar 13 pokriva više od 90 % serotipova koji uzrokuju invazivnu pneumokoknu bolest rezistentnu na antimikrobe.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina

Kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina, incidencija pneumokoknih bolesti je niska, međutim, postoji povećan rizik morbiditeta i mortaliteta kod onih s prisutnim komorbiditetom.

Odrasli u dobi od ≥ 18 godina i starije osobe

Upala pluća je najčešća klinička slika pneumokokne bolesti u odraslih.

Prijavljena incidencija izvanbolničke upale pluća (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP) i invazivne pneumokokne bolesti (engl. *invasive pneumococcal disease*, IPD) u Europi razlikuje se ovisno o državi, povećava se u dobi nakon 50 godina, a najviša je u osoba u dobi ≥ 65 godina. *S. pneumoniae* je najčešći uzročnik izvanbolničke upale pluća i procjenjuje se da je odgovoran za otprilike 30% svih slučajeva izvanbolničke upale pluća koji su zahtijevali hospitalizaciju u odraslih u razvijenim zemljama.

Bakterijemijaska upala pluća (otprilike 80% invazivne pneumokokne bolesti u odraslih), bakterijemija bez žarišta i meningitis najčešće su manifestacije invazivne pneumokokne bolesti u odraslih. Na

temelju podataka iz praćenja nakon početka primjene Prevenara, ali prije početka primjene Prevenara 13 u programu vakcinacije djece, serotipovi pneumokoka u Prevenaru 13 mogu biti odgovorni za najmanje 50–76% (ovisno o zemlji) invazivne pneumokokne bolesti u odraslih.

Rizik od izvanbolničke upale pluća i invazivne pneumokokne bolesti u odraslih također se povećava kod kronično podležećih stanja, naročito kod osoba s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom, dijabetesom mellitusom, astmom, kroničnim kardiovaskularnom, plućnom, bubrežnom ili jetrenom bolešću te je najviši kod imunosuprimiranih osoba poput onih s malignim hematološkim bolestima ili HIV infekcijom.

Klinička ispitivanja imunogenosti Prevenara 13 u dojenčadi, djece i adolescenata

Djelotvornost zaštite koju pruža Prevenar 13 protiv invazivne pneumokokne bolesti nije ispitana. Prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) procjena moguće djelotvornosti protiv invazivne pneumokokne bolesti u dojenčadi i male djece temelji se na usporedbi imunoloških odgovora na sedam čestih serotipova koji se nalaze u oba cjeviva, Prevenaru 13 i Prevenaru, koja pružaju dokazano djelotvornu zaštitu (za Prevenar (7-valentno) učinkovitost kod dojenčadi i djece, vidjeti niže dolje). Mjereni su i imunološki odgovori na dodatnih 6 serotipova.

Imunološki odgovori nakon primarne serije cijepljenja od tri doze u dojenčadi

Klinička ispitivanja provedena u mnogim europskim zemljama i Sjedinjenim Američkim Državama koristila su razne rasporede cijepljenja, uključujući i dva randomizirana ispitivanja neinferiornosti (u Njemačkoj, gdje se primjenjivala serija primarnog cijepljenja u 2., 3. i 4. mjesecu [006] i SAD-u gdje se primjenjivala serija primarnog cijepljenja u 2., 4. i 6. mjesecu [004]). U ta dva ispitivanja uspoređivani su imunološki odgovori na pneumokok pomoću skupa mjera neinferiornosti koje su uključivale postotak ispitanika sa serumskim antipolisaharidnim IgG specifičnima za serotip $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon primarne serije i usporedbu IgG geometrijske sredine koncentracije (ELISA GMC); nadalje, uspoređivani su titri funkcionalnih protutijela (OPA) u ispitanika koji su primili Prevenar 13 s onima u ispitanika koji su primili Prevenar. Za šest dodatnih serotipova, te su vrijednosti bile uspoređene s najslabijim odgovorom na neki od sedam čestih serotipova u primatelja Prevenara.

Usporedbe neinferiornosti imunološkog odgovora u ispitivanju 006, temeljene na udjelu dojenčadi u kojih se postigla koncentracija antipolisaharidnih IgG od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, prikazane su u tablici 1. Rezultati ispitivanja 004 bili su slični. Neinferiornost Prevenara 13 (donja granica 95 % CI za razliku između skupina u postotku ispitanika s odgovorom od $0,35$ $\mu\text{g/ml}$ iznosila je >-10 %) dokazana je za svih 7 čestih serotipova, osim za serotip 6B u ispitivanju 006 i serotipove 6B i 9V u ispitivanju 004, za koje se zamalo postigla. Svih sedam čestih serotipova zadovoljilo je prethodno definiranu mjeru neinferiornosti prema geometrijskoj sredini koncentracije IgG određenih pomoću ELISA. Prevenar 13 izazvao je usporedive razine protutijela protiv 7 čestih serotipova, premda nešto niže nego Prevenar. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

Neinferiornost je pokazana za svih 6 dodatnih serotipova na temelju udjela dojenčadi u kojih je koncentracija protutijela postigla vrijednost od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ i usporedbe geometrijske sredine koncentracije IgG određenih pomoću ELISA u ispitivanju 006 te je postignuta za 5 od 6 serotipova, uz izuzetak serotipa 3 u ispitivanju 004. Za serotip 3, postotak ispitanika koji su primili Prevenar 13 s vrijednošću IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ u serumu iznosio je 98,2% (ispitivanje 006) odnosno 63,5% (ispitivanje 004).

Tablica 1: Usporedba udjela ispitanika u kojih je koncentracija IgG protutijela na polisaharide pneumokoka postigla vrijednost $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ nakon 3. doze cjepiva za dojenčad – ispitivanje 006			
Serotipovi	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valentni Prevenar % (N=277-279)	Razlika (95 % CI)
Serotipovi u 7-valentnom Prevenaru			
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 serotipovi u Prevenaru 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 u Prevenaru s najnižim postotkom stope odgovora bio je 6B u ispitivanju 006 (87,1 %).

Prevenar 13 izazvao je stvaranje funkcionalnih protutijela protiv svih 13 serotipova cjepiva u ispitivanjima 004 i 006. Nije bilo razlike između skupina u udjelu ispitanika s OPA titrom $\geq 1:8$ za 7 čestih serotipova. Na svaki od 7 čestih serotipova, > 96 % ispitanika u ispitivanju 006 i > 90 % ispitanika u ispitivanju 004 koji su primili Prevenar 13 postiglo je OPA titar od $\geq 1:8$ mjesec dana nakon serije primarnog cijepljenja.

Prevenar 13 izazvao je OPA titar od $\geq 1:8$ za svaki od 6 dodatnih serotipova u 91,4 % do 100 % cijepljenih ispitanika mjesec dana nakon serije primarnog cijepljenja u ispitivanjima 004/006. Geometrijska sredina vrijednosti titra funkcionalnih protutijela (OPA) protiv serotipova 1, 3 i 5 bio je niži od titra protutijela protiv svakog od preostalih dodatnih serotipova; nije poznata klinička važnost ovog nalaza u pogledu djelotvornosti zaštite.

Imunološki odgovor nakon primarne serije cijepljenja s 2 doze u dojenčadi

Imunogenost nakon dvije doze u dojenčadi zabilježena je u četiri ispitivanja. Udio dojenčadi u koje je koncentracija IgG na kapsularni polisaharid pneumokoka postigla vrijednost od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon druge doze kretao se u rasponu od 79,6 % do 98,5 % za 11 od 13 serotipova cjepiva. Manji udjeli dojenčadi postigli su ovu graničnu koncentraciju protutijela protiv serotipova 6B (27,9 % do 57,3 %) i 23F (55,8 % do 68,1 %) u svim ispitivanjima u kojima se primjenjivao raspored primjene u 2. i 4. mjesecu života, u usporedbi s 58,4 % za serotip 6B i 68,6 % za 23F u ispitivanju u kojem se cijepljenje provelo u 3. i 5. mjesecu života. Nakon docjepljivanja („booster“ doza), svi serotipovi cjepiva uključujući i 6B i 23F izazvali su imunološki odgovor u skladu s odgovarajućim primarnim cijepljenjem (engl. „*priming*“) nakon serije primarnog cijepljenja s dvije doze. U ispitivanju provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu, odgovor funkcionalnih protutijela (OPA) u skupinama koje su primile Prevenar i Prevenar 13 bio je usporediv za sve serotipove, uključujući 6B i 23F, nakon serije primarnog cijepljenja u drugom i četvrtom mjesecu života i nakon docjepljivanja u 12. mjesecu života. Među onima koji su primili Prevenar 13, udio ispitanika koji su odgovorili OPA titrom od $\geq 1:8$ iznosio je najmanje 87 % nakon dojenačke serije te najmanje 93 % nakon docjepljivanja. Geometrijska sredina vrijednosti OPA titra za serotipove 1, 3 i 5 bila je niža od vrijednosti titra za svaki pojedini dodatni serotip; nije poznata klinička važnost ovog nalaza.

Odgovori na docjepljivanje nakon serije primarnog cijepljenja s dvije odnosno tri doze u dojenčadi

Nakon docjepljivanja („booster“) povećale su se koncentracije protutijela protiv svih 13 serotipova u odnosu na koncentracije prije docjepljivanja. Koncentracije protutijela protiv 12 serotipova nakon

docjepljivanja bile su veće od onih koje su postignute nakon primarne serije cijepljenja u dojenčadi. Ovi su nalazi sukladni s odgovarajućim primarnim cijepljenjem (indukcija imunološke memorije). Imunološki odgovor na serotip 3 nakon docjepljivanja nije bio iznad razine opažene nakon dojenačke serije cijepljenja; klinička važnost ovog nalaza o indukciji imunološke memorije za serotip 3 nije poznata.

Odgovori protutijela na docjepljivanje nakon primarne serije cijepljenja dojenčadi s dvije ili tri doze bili su usporedivi za svih 13 serotipova u cjepivu.

U djece u dobi od 7 mjeseci do 5 godina, programi docjepljivanja koji su odgovarali dobi djeteta (kako je opisano u dijelu 4.2) izazvali su stvaranje IgG protutijela na kapsularni polisaharid svakog od 13 serotipova, čije su razine gotovo usporedive s onima na primarnu seriju cijepljenja dojenčadi s tri doze.

Trajnost prisutnosti protutijela i imunološka memorija bili su procijenjeni u ispitivanju u zdrave djece koja su primila jednu dozu Prevenara 13 najmanje 2 godine nakon što su prethodno bila imunizirana pomoću 4 doze Prevenara, serije s 3 doze Preverana u dojenačkoj dobi nakon koje je slijedio Prevenar 13 u dobi od 12 mjeseci ili s 4 doze Prevenara 13.

Jednokratna doza Prevenara 13 u djece u dobi od približno 3,4 godine, neovisno o tome jesu li prethodno bila cijepljena Prevenarom ili Prevenarom 13, izazvala je jaki odgovor protutijela kako protiv 7 čestih serotipova, tako i protiv dodatnih 6 serotipova u Prevenaru 13.

Otkad je 2000. godine uveden 7-valentni Prevenar, podaci praćenja pneumokokne bolesti nisu pokazali da imunitet potaknut Prevenarom u dojenačkoj dobi slabi tijekom vremena.

Prijevremeno rođena dojenčad

Sigurnost i imunogenost cjepiva Prevenar 13 koje se primjenjuje u 2., 3., 4. i 12. mjesecu procijenjena je u oko 100 prijevremeno rođene dojenčadi (prosječna procijenjena gestacijska dob [EGA], 31 tjedan, raspon od 26 do 36 tjedana) te u usporedbi sa oko 100 dojenčadi rođenih u terminu (prosječna EGA 39 tjedana, raspon od 37 do 42 tjedna).

Imunološki odgovori u prijevremeno rođene dojenčadi i dojenčadi koja su rođena u terminu uspoređivani su uzimajući udio onih ispitanika koji su postigli koncentraciju IgG veznog protutijela pneumokoknog polisaharida od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon serije cijepljenja dojenčadi. Pristup koji se koristio za usporedbu imunogenosti Prevenara 13 i Prevenara temeljio se na smjernicama SZO.

Više od 85% dojenčadi postiglo je koncentracije IgG veznog protutijela pneumokoknog polisaharida od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon serije cijepljenja dojenčadi, osim za serotipove 5 (71,7%), 6A, (82,7%) i 6B (72,7%) u skupini prijevremeno rođene djece. Za ova tri serotipa udio prijevremeno rođene dojenčadi koji su reagirali na cijepljenje bio je znatno niži nego u terminu rođene dojenčadi. Otprilike mjesec dana nakon doze za malu djecu, udio ispitanika u svakoj skupini koji su postigli ovu istu graničnu vrijednost koncentracije protutijela bio je $>97\%$, osim za serotip 3 (71% u prijevremeno rođene dojenčadi i 79% u dojenčadi rođene u terminu). Nije poznato stvara li se u prijevremeno rođene dojenčadi imunološka memorija na sve serotipove. Općenito gledano, geometrijske sredine koncentracija protutijela IgG specifičnih za serotip bile su niže u prijevremeno rođene dojenčadi nego u dojenčadi koja su rođena u terminu.

Geometrijske sredine titra protutijela OPA nakon serije cijepljenja dojenčadi bile su slične u prijevremeno rođene dojenčadi u usporedbi s dojenčadi koja su rođena u terminu osim za serotip 5, koji je bio niži u prijevremeno rođene dojenčadi. Geometrijske sredine titra protutijela OPA nakon cijepljenja male djece u odnosu na seriju cijepljenja dojenčadi bile su slične ili niže za 4 serotipa (4, 14, 18C i 19F) i statistički značajno više za 6 od 13 serotipova (1, 3, 5, 7F, 9V i 19A) u prijevremeno rođene dojenčadi u usporedbi s 10 od 13 serotipova (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A i 23F) u dojenčadi rođene u terminu.

Djeca (u dobi od 12 do 59 mjeseci) koja su dovršila cijepljenje Prevenarom (7-valentnim)

Nakon primjene jedne doze Prevenara 13 djeci (u dobi od 12 do 59 mjeseci) za koju se smatralo da su potpuno dovršila cijepljenje Prevenarom (7-valentnim) (primarna serija s 2 ili 3 doze i docijepljivanje), razine IgG u serumu postigle razinu od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, a OPA titar $\geq 1:8$ u najmanje 90% djece.

Međutim, geometrijska sredina koncentracije IgG i OPA titra na 3 (serotipovi 1, 5 i 6A) od 6 dodatnih serotipova bila je niža od one u djece koja najmanje jedanput prethodno cijepljena Prevenarom 13.

Klinička važnost tih nižih vrijednosti geometrijske sredine koncentracije i titra trenutno nije poznata.

Necijepljena djeca (u dobi od 12 mjeseci do 23 mjeseca)

Ispitivanja Prevenara (7-valentnog) u necijepljene djece (u dobi od 12 mjeseci do 23 mjeseca) pokazala su da je potrebno primijeniti 2 doze da se postignu serumske koncentracije IgG na 6B i 23F slične onima koje izazove serija od 3 doze u dojenčadi.

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 17 godina

U otvorenom ispitivanju 592 zdrave djece i adolescenata uključujući one s astmom (17,4 %) koji su vjerojatno bili predodređeni za pneumokoknu infekciju, Prevenar 13 je aktivirao imunološki odgovor na svih 13 serotipova. Jedna doza Prevenara 13 je dana djeci u dobi od 5 do 10 godina koja su prethodno cijepljena najmanje jednom dozom Prevenara, te djeci i adolescentima u dobi od 10 do 17 godina koja nikada nisu primila pneumokokno cjepivo.

I kod djece u dobi od 5 do 10 godina i djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina, imunološki odgovor na Prevenar 13 je bio neinferoran u odnosu na Prevenar za 7 zajedničkih serotipova i na Prevenar 13 za 6 dodatnih serotipova u usporedbi s imunološkim odgovorom nakon četvrte doze kod dojenčadi i djece cijepljene u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci sukladno mjerenju serumskog IgG.

Kod djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina starosti OPA geometrijske sredine titra (GMT) su 1 mjesec nakon cijepljenja bili neinferorni u odnosu na OPA GMT-ove u dobnoj skupini od 5 do 10 godina starosti za 12 od 13 serotipova (osim serotipa 3).

Imunološki odgovor nakon supkutane primjene

Supkutana primjena Prevenara 13 bila je procijenjena u nekomparativnom ispitivanju u 185 zdrave dojenčadi i djece u Japanu koja su primila 4 doze u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci. Ispitivanje je pokazalo da su sigurnost i imunogenost općenito bile usporedive s opažanjima u ispitivanjima intramuskularne primjene.

Učinkovitost Prevenara 13

Invazivna pneumokokna bolest

Javno zdravstvo Engleske (engl. *Public Health England*) objavilo je podatke koji pokazuju da je četiri godine nakon uvođenja Prevenara u primarnoj seriji za novorođenčad od dvije doze uz docijepljivanje jednom dozom, u drugoj godini života s 94%-tnom procijepljenošću u Engleskoj i Walesu zabilježeno 98%-tno (95% CI 95; 99) smanjenje bolesti koju uzrokuje 7 serotipova iz cjepiva. Posljedično, četiri godine nakon prelaska na Prevenar 13 dodatno smanjenje pojavnosti invazivne pneumokokne bolesti zbog 7 serotipova u Prevenaru bilo je od 76% u djece mlađe od 2 godine do 91% u djece od 5-14 godina. Smanjenja vezana za specifične serotipove za svaki od 5 dodatnih serotipova u Prevenaru 13 (nisu zabilježeni slučajevi za serotip 5 invazivne pneumokokne bolesti) po dobnim skupinama prikazani su u tablici 2 u rasponu od 68% (serotip 3) do 100% (serotip 6A) za djecu mlađu od 5 godina. Značajno smanjenje pojavnosti također je primijećeno u starijim dobnim skupinama koja nisu cijepljena Prevenarom 13 (neizravan učinak).

Tablica 2: Broj slučajeva po specifičnim serotipovima i smanjenja pojavnosti invazivne pneumokokne bolesti u 2013./14. u usporedbi s 2008./09.-2009./10. (2008./10.) po dobi u Engleskoj i Walesu

	<5 godina			5 do 64 godina			≥65 godina		
	2008.- 10 [§]	2013./ 14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)	2008.- 10 [§]	2013. /14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)	2008.- 10 [§]	2013. /14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)
Dodatni serotipovi pokriveni Prevenarom 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%)**
[§] Ispravljeno prema udjelu serotipiziranih uzoraka, podacima o dobi koji nedostaju, denominatoru u usporedbi s 2009./10. i prema trendu u ukupnoj invazivnoj pneumokoknoj bolesti do 2009./10. (nakon čega više nije primijenjen ispravak trenda). * 95% CI uvećan Poissonovim intervalom temeljenim na prekomjernoj disperziji 2,1 promatranoj modeliranjem 2000-06 prije Prevenara svih podataka o invazivnoj pneumokoknoj bolesti. ** p<0,005 koji pokriva 6A, pri čemu je p=0,002									

Upala srednjeg uha

U objavljenom ispitivanju koje je provedeno u Izraelu primjenjujući primarne serije od 2- doze uz docjepljivanje jednom dozom u drugoj godini života, učinak Prevenara 13 na upalu srednjeg uha dokumentiran je u populaciji na temelju sustava promatranja na kultiviranju timpanocenteze iz tekućine srednjeg uha u izraelske djece mlađe od 2 godine starosti sa upalom srednjeg uha.

Nakon uvođenja Prevenara i potom Prevenara 13 došlo je do smanjenja pojavnosti od 2,1 do 0,1 slučajeva na 1000 ispitivane djece (95%) za serotipove Prevenara i serotip 6A te smanjenja pojavnosti od 0,9 do 0,1 slučajeva na 1000 djece (89%) za dodatne serotipove 1, 3, 5, 7F i 19A u Prevenaru 13. Godišnja učestalost pneumokokne incidencije upale srednjeg uha smanjila se s 9,6 na 2,1 slučaja na 1000 djece (78%) između srpnja 2004. god. (prije uvođenja Prevenara) i lipnja 2013. god. (nakon uvođenja Prevenara 13).

Upala pluća

U multicentričnom opservacijskom ispitivanju u Francuskoj u kojem su uspoređivana razdoblja prije i

nakom prijelaza s Prevenara na Prevenar 13 došlo je do 16%-tnog (2060 do 1725 slučajeva) smanjenja svih izvanbolničkih slučajeva upale pluća u hitnim službama u djece dobi od 1 mjeseca do 15 godina. Smanjenja su bila 53% (167 do 79 slučajeva) ($p < 0,001$) za izvanbolničke slučajeve upale pluća s pleuralnom efuzijom i 63% (64 do 24 slučajeva) ($p < 0,001$) za mikrobiološki potvrđene slučajeve pneumokoknih izvanbolničkih slučajeva upala pluća. U drugoj godini nakon uvođenja Prevenara 13 ukupni broj izvanbolničkih slučajeva upala pluća zbog 6 dodanih serotipova u cjepivu u Prevenaru 13 smanjeno je od 27 do 7 izolata (74%) .

Smanjenje slučajeva upale pluća bilo kojeg uzročnika bilo je naizražajnije u mlađim cijepljenim dobnim skupinama od 31,8% (757 do 516 slučajeva) u dobnj skupini < 2 godine i 16,6 % (833 do 695 slučajeva) u dobnj skupini od 2 do 5 godina. Učestalost u starije, uglavnom necijepljene djece (> 5 godina) nije se mijenjala tijekom trajanja ispitivanja.

U aktivnom sustavu promatranja (2004. – 2013.) radi dokumentiranja utjecaja Prevenara i potom Prevenara 13 na izvanbolničke slučajeve upale pluća u djece mlađe od 5 godina u Južnom Izraelu upotrebom primarne serije od 2 doze uz docjepljivanje jednom dozom u drugoj godini života, došlo je do smanjenja od 68% (95% CI 73; 61) u izvanbolničkim posjetima i 32% (95% CI 39; 22) u hospitalizacijama radi izvanbolničkih slučajeva alveolarne upale pluća nakon uvođenja Prevenara 13 u usporedbi s razdobljem prije uvođenja Prevenara.

Učinak na nazofaringealno kliconoštvo

Kod djece sa simptomima akutne upale srednjeg uha u preglednoj studiji u Francuskoj procjenjivale su se promjene nazofaringalnog kliconoštva pneumokoknih serotipova nakon uvođenja Prevenara (7-valentnog) i nastavno Prevenara 13. Prevenar 13 je značajno smanjio nazofaringealno kliconoštvo 6 dodatnih serotipova (i serotipa 6C) u kombinaciji i individualno serotipova 6C, 7F, 19A u usporedbi s Prevenarom. Smanjenje kliconoštva je zabilježeno i za serotip 3 (2,5% naspram 1,1%; $p = 0,1$). Nije zabilježeno kliconoštvo serotipova 1 i 5.

Učinak konjugiranog pneumokoknog cjepiva na nazofaringealno kliconoštvo je bio proučavan u randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju u kojem su dojenčad i djeca primila Prevenar 13 ili Prevenar (7-valentni) u dobi od 2, 4, 6 ili 12 mjeseci u Izraelu. Prevenar 13 je značajno smanjio novoidentificirano nazofaringealno kliconoštvo 6 dodatnih serotipova (i serotipa 6C) u kombinaciji i pojedinačno serotipova 1, 6A, 6C, 7F, 19A u usporedbi s Prevenarom. Kod serotipa 3 nije primijećeno smanjenje, a kod serotipa 5 nije bilo moguće procijeniti učinak uslijed prerijetke kolonizacije. Kod 6 od preostalih 7 zajedničkih serotipova primijećene su slične stope nazofaringealnog kliconoštva kod obje vakcinalijske skupine; kod serotipa 19F primijećeno je značajno smanjenje.

U ovom ispitivanju, smanjenje serotipova *S. pneumoniae* 19A, 19F i 6A nije suspektno prema broju zabilježenih antibiotika. Smanjenja su bila između 34% i 62%, ovisno o serotipu i antibiotiku.

Djelotvornost zaštite Prevenarom (7-valentno cjepivo) u dojenčadi i djece

Djelotvornost 7-valentnog Prevenara bila je procijenjena u dva velika ispitivanja – ispitivanju Northern California Kaiser Permanente (NCKP) i finskom ispitivanju upale srednjeg uha (engl. *the Finnish Otitis Media study* - FinOM). Oba su ispitivanja bila randomizirana, dvostruko slijepa s aktivnom kontrolom. Dojenčad je bila randomizacijom raspodijeljena u skupinu koja je primila Prevenar i skupinu koja je primila kontrolno cjepivo (NCKP: cjepivo protiv meningitisa seroskupine C konjugirano na CRM [MnCC]; FinOM: cjepivo protiv hepatitisa B) u seriji od četiri doze u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci. Rezultati ovih ispitivanja u pogledu djelotvornosti (protiv invazivne pneumokokne bolesti, upale pluća i akutne upale srednjeg uha) prikazani su niže (tablica 3).

Tablica 3: Sažeti prikaz djelotvornosti 7-valentnog cjepiva Prevenar¹			
Test	N	VE²	95% CI
NCKP: Invazivna pneumokokna bolest izazvana serotipom u cjepivu ³	30 258	97%	85, 100
NCKP: klinička upala pluća s promjenama na RTG-u pluća	23 746	35%	4, 56
NCKP: akutni otitis media (AOM) ⁴	23 746		
Ukupno epizoda		7%	4, 10
rekurentni AOM (3 epizode u 6 mjeseci ili 4 epizode u 1 godini)		9%	3, 15
rekurentni AOM (5 epizoda u 6 mjeseci ili 6 epizoda u 1 godini)		23%	7, 36
timpanostomija s postavljanjem cjevčice		20%	2, 35
FinOM: AOM	1662		
Ukupno epizoda		6%	-4, 16
svi pneumokokni AOM		34%	21, 45
AOM uzrokovan serotipom u cjepivu		57%	44, 67
¹ Prema protokolu			
² Djelotvornost cjepiva			
³ Od listopada 1995. do 20. travnja 1999. g.			
⁴ Od listopada 1995. do 30. travnja 1998. g.			

Učinkovitost Prevenara (7-valentnog)

Učinkovitost (izravni i neizravni učinak) 7-valentnog Prevenara protiv pneumokokne bolesti procijenjena je u programima imunizacije primarnom serijom cijepljenja dojenčadi s dvije i s tri doze i docijepljivanjem (tablica 4). Nakon široke primjene Prevenara, incidencija invazivne pneumokokne bolesti dosljedno je i znatno smanjena.

Pomoću probirne metode, procijenjena djelotvornost protiv određenog serotipa nakon dvije doze primijenjene djeci u dobi manjoj od 1 godine u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosila je 66 % (-29, 91 %) za serotip 6B i 100 % (25, 100 %) za serotip 23F.

Tablica 4: Sažeti prikaz učinkovitosti 7-valentnog Prevenara protiv invazivne pneumokokne bolesti			
Zemlja (godina uvođenja cjepiva)	Preporučeni raspored cijepljenja	Smanjenje bolesti, %	95% CI
Ujedinjeno Kraljevstvo (Engleska i Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 mjeseci	Serotipovi cjepiva: Dvije doze u dobi do 1 godine: 85%	49, 95%
S.A.D. (2000)	2, 4, 6, + 12-15 mjeseci		
Djeca < 5 godina ²		Serotipovi cjepiva: 98% Svi serotipovi: 77%	97, 99% 73, 79%
Osobe ≥ 65 godina ³		Serotipovi cjepiva: 76% Svi serotipovi: 38%	ND ND
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 mjeseci	Svi serotipovi: 73% Serotipovi cjepiva: Serija s 2 doze za dojenčad: 99% završeno cijepljenje: 100%	ND 92, 100% 82, 100%
¹ Djeca < 2 godine. Izračunata djelotvornost cjepiva završno s lipnjem 2008. g. (Broomeova metoda).			
² Podaci iz 2005. g.			
³ Podaci iz 2004. g.			
⁴ Djeca < 5 godina. Od siječnja 2005. do prosinca 2007. g. Potpuna učinkovitost za rutinski raspored cijepljenja 2+1 još nije dostupna.			

Akutna upala srednjeg uha

Nakon uvođenja Prevenara u nacionalni program cijepljenja, promatrana je njegova učinkovitost i protiv akutne upale srednjeg uha i upale pluća kad se davao prema rasporedu 3+1. U retrospektivnoj procjeni velike baze podataka američkog zdravstvenog osiguranja, broj posjeta liječniku zbog akutne

upale srednjeg uha u djece mlađe od 2 godine bio je smanjen za 42,7 % (95 % CI, 42,4-43,1 %), a broj liječničkih recepata za akutnu upalu srednjeg uha za 41,9 %, u usporedbi s podacima prije odobrenja (2004. nasuprot 1997-99. godini). U sličnoj analizi, broj hospitalizacija zbog upale pluća svih uzroka bio je smanjen za 52,4 %, a ambulantnih posjeta za 41,1 %. Kod slučajeva koji su bili specifično utvrđeni kao pneumokokne upale pluća, opaženi broj hospitalizacija djece mlađe od 2 godine bio je smanjen za 57,6 %, a ambulantnih posjeta za 46,9 %, u usporedbi s podacima prije odobrenja (2004. nasuprot 1997-99. godini). Iako se izravni uzročno-posljedični odnos ne može utvrditi na temelju ovakvih opažajnih ispitivanja, nalazi pokazuju da Prevenar igra važnu ulogu u smanjenju rasprostranjenosti bolesti sluznica (akutne upale srednjeg uha i upale pluća) u ciljnoj populaciji.

Ispitivanje djelotvornosti u odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina

Djelotvornost protiv CAP-a i IPD-a uzrokovanih pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu (engl. *vaccine-type*, VT) procijenjena je u velikom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults-CAPiTA*) u Nizozemskoj. 84 496 ispitanika u dobi od 65 i više godina dobilo je jednokratnu dozu cjepiva Prevenar 13 ili placebo u randomizaciji 1:1.

Ispitivanje CAPiTA uključivalo je dobrovoljce u dobi ≥ 65 godina čija se demografija i zdravstvene karakteristike mogu razlikovati od onih koji traže cjepivo.

Prva epizoda upale pluća koja je zahtjevala hospitalizaciju, potvrđene rendgenom prsnog koša, utvrđena je u otprilike 2% navedene populacije (n=1814 ispitanika), od kojih je 329 slučajeva potvrđeno kao pneumokokni CAP, a 182 slučajeva kao pneumokokni VT-CAP u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja i modificiranoj populaciji s namjerom liječenja (engl. *modified intent to treat*, mITT).

Djelotvornost je dokazana za mjere primarnog i sekundarnih ishoda u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja (tablica 5).

Tablica 5: Djelotvornost cjepiva (engl. <i>vaccine efficacy</i>, VE) za mjere primarnog i sekundarnih ishoda ispitivanja CAPiTA (u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja)					
Mjera ishoda djelotvornosti	Slučajevi			VE (%) (95,2% CI)	P- vrijednos t
	Ukupn o	Skupina cijepljena Prevenarom 13	Skupina cijepljena placebom		
<i>Mjera primarnog ishoda</i>					
Prva epizoda potvrđenog pneumokoknog VT-CAP-a	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Mjere sekundarnih ishoda</i>					
Prva epizoda potvrđenog NB/NI¹ CAP-a uzrokovanog pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Prva epizoda VT-IPD-a²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

¹NB/NI – nebakterijemijski/neinvazivni

²VT-IPD – invazivna pneumokokna bolest uzrokovana pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu

Trajanje djelotvornosti zaštite protiv prve epizode pneumokoknog VT-CAP-a, NB/NI pneumokoknog VT-CAP-a i VT-IPD-a obuhvatilo je cijelo 4-godišnje ispitivanje.

Ispitivanje nije osmišljeno kako bi se pokazala djelotvornost u podskupinama, a broj ispitanika u dobi od ≥ 85 godina nije bio dovoljan kako bi se pokazala djelotvornost u toj dobnoj skupini.

Post-hoc analizom procijenjeni su sljedeći ishodi u javnom zdravstvu protiv kliničkog CAP-a (kako je definirano u ispitivanju CAPiTA i na temelju kliničkih nalaza neovisno o radiološkom infiltratu ili etiološkoj potvrdi): djelotvornost cjepiva, smanjenje stope incidencije i broj potrebnih cijepljenja (tablica 6).

Smanjenje stope incidencije, koje je ujedno poznato i kao incidencija bolesti koja se može spriječiti primjenom cjepiva, je broj slučajeva pojave bolesti koja se može spriječiti primjenom cjepiva na 100 000 osoba-godina promatranja.

U tablici 6 broj potrebnih cijepljenja je mjera koja određuje broj ljudi koje je potrebno cijepiti kako bi se spriječio jedan klinički slučaj CAP-a.

Tablica 6: Djelotvornost cjepiva (VE) protiv kliničkog CAP-a*							
	Epizode		Djelotvornost cjepiva¹ % (95% CI) (jednostrana p-vrijednost)	Incidencija na 100 000 osoba-godina promatranja		Smanjenje stope incidencije² (95% CI)	Broj potrebnih cijepljenja³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza svih epizoda	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza prve epizode	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Bolesnici s najmanje 2 sljedeća stanja: kašalj; gnojni iskašljaj, temperatura > 38 °C ili < 36,1 °C; upala pluća (auskultacijski nalaz); leukocitoza; vrijednost C-reaktivnog proteina > 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti; hipoksemija s parcijalnim tlakom kisika < 60 mm Hg prilikom udisanja sobnog zraka.
¹ Za izračun djelotvornosti cjepiva primijenjen je model Poissonove regresije s nasumičnim učincima.
² Na 100 000 osoba-godina promatranja. Smanjenje stope incidencije izračunava se kao incidencija u skupini cijepljenoj placebo umanjena za incidenciju u skupini cijepljenoj cjepivom i bilo je matematički ekvivalentno umnošku djelotvornosti cjepiva i incidencije u skupini liječenoj placebo.
³ Na temelju 5-godišnjeg trajanja zaštite. Broj potrebnih cijepljenja nije stopa, već pokazuje broj spriječenih slučajeva na određeni broj cijepljenih osoba. Broj potrebnih cijepljenja ujedno obuhvaća trajanje ispitivanja ili trajanje zaštite i izračunava se kao broj 1 podijeljen s umnoškom smanjenja stope incidencije i trajanja zaštite (ili trajanja ispitivanja) (=1/(smanjenje stope incidencije × trajanje).

Ispitivanja imunogenosti u odraslih u dobi od ≥ 18 godina i starije osobe

U odraslih osoba nije utvrđena granična vrijednost koncentracije IgG vezivajućih protutijela specifičnih za serotip pneumokoknog polisaharida koja se povezuje sa zaštitom. Sva ključna klinička ispitivanja koristila su se testom serotipski specifične opsonizacije i fagocitoze (OPA) kao surogatom za procjenu moguće djelotvornosti protiv invazivne pneumokokne bolesti i upale pluća. Izračunata je geometrijska sredina titra (GMT) OPA mjerenih mjesec dana nakon svakog cijepljenja. OPA titri bili su izraženi kao recipročna vrijednost najvećeg razrjeđenja seruma koje smanjuje preživljenje pneumokoka za najmanje 50 %.

Ključna ispitivanja Prevenara 13 bila su ustrojena tako da pokažu neinferiornost odgovora funkcionalnih OPA protutijela protiv 13 serotipova i njihovu superiornost za neke serotipove u odnosu na 12 zajedničkih serotipova u odobrenom 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom cjepivu [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] mjesec dana nakon primjene cjepiva. Odgovor na serotip 6A, koji je jedinstven za Prevenar 13, bio je procijenjen na temelju dokazanog četverostrukog povećanja specifičnog OPA titra u odnosu na razinu prije imunizacije.

Pet kliničkih ispitivanja bilo je provedeno u Europi i SAD-u radi procjene imunogenosti Prevenara 13 u različitim dobnim skupinama u dobnom rasponu od 18 do 95 godina. Klinička ispitivanja Prevenara 13 trenutno nude podatke o imunogenosti u odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina,

uključujući i one u dobi od 65 ili više godina, koji su 5 godina prije uključivanja u ispitivanje bili cijepljeni jednom ili s više doza 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva. Svako je ispitivanje uključilo zdrave odrasle i imunokompetentne odrasle ispitanike sa stabilnim osnovnim stanjem za koje se zna da predisponira pojedince za pneumokoknu infekciju (tj. kronična kardiovaskularna bolest, kronična bolest pluća uključujući astmu, bubrežni poremećaji i šećerna bolest, kronična bolest jetre uključujući alkoholnu bolest jetre) te odrasle s čimbenicima rizika, kao što su pušenje i pretjerano konzumiranje alkohola.

Imunogenost i sigurnost Prevenara 13 dokazana je u odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina, uključujući i one prethodno cijepljene pneumokoknim polisaharidnim cjepivom.

Odrasle osobe koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom

U usporednom ispitivanju provedenom u odraslih u dobi od 60 do 64 godine, ispitanici su primili jednu dozu Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva. U istom je ispitivanju druga skupina odraslih u dobi od 50 do 59 godina i još jedna skupina odraslih ≥ 18 godina do 49 godina primila jednu dozu Prevenara 13.

Tablica 7 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara, 1 mjesec nakon primjene doze, u osoba u dobi od 60 do 64 godine koje su primile jednu dozu Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva i u osoba u dobi od 50 do 59 godina koje su dobile jednu dozu Prevenara 13.

Tablica 7: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine koje su primile Prevenar 13 ili 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPSV23) i onih u dobi od 50 do 59 godina koje su primile Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 u odnosu na	
	50-59- godišnjaci	60-64- godišnjaci	60-64- godišnjaci	50-59 godišnjaci u odnosu na 60-64-godišnjake		PPSV23, 60-64-godišnjaci	
Serotip	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Za serotip 6A[†], koji je jedinstven za Prevenar 13, statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 2.

U odraslih u dobi od 60 do 64 godine, geometrijske sredine OPA titra na Prevenar 13 bile su neinferiorne geometrijskoj sredini OPA titra izazvanog 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom za dvanaest serotipova prisutnih u oba cjepiva. Za 9 se serotipova pokazalo da su OPA titri statistički značajno veći u osoba koje su primile Prevenar 13.

U odraslih osoba u dobi od 50 do 59 godina, geometrijske sredine OPA titara na svih 13 serotipova u Prevenaru 13 bile su neinferiorne odgovoru na Prevenar 13 u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine. Za 9 serotipova, imunološki odgovor bio je povezan s dobi, jer su odrasli u dobi od 50 do 59 godina imali statistički značajno veće odgovore nego odrasli u dobi od 60 do 64 godine.

U svih odraslih osoba u dobi od 50 ili više godina koje su primile jednu dozu Prevenara 13, OPA titri na serotip 6A bili su značajno veći nego u odraslih osoba u dobi od 60 ili više godina koje su primile jednu dozu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva.

Godinu dana nakon cijepljenja Prevenarom 13, OPA titri opali su u odnosu na one mjesec dana nakon cijepljenja. Međutim, vrijednosti OPA titra za sve serotipove ostale su više od početnih.

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon Prevenara 13
Odrasle osobe u dobi od 50 do 59 godina koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 45	20 do 1234
Odrasle osobe u dobi od 60 do 64 godina koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 37	19 do 733

Tablica 8 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara, 1 mjesec nakon primjene jedne doze Prevenara 13 u osoba u dobi od 18 do 49 godina i u dobi od 60 do 64 godina.

Tablica 8: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina i u dobi od 60 do 64 godine koje su primile Prevenar 13^{a,b}				
Serotip	18-49-godišnjaci N=836-866	60-64-godišnjaci N=359-404	18-49-godišnjaci u odnosu na 60-64-godišnjake	
	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Intervali pouzdanosti (CI) za omjer povratne su transformacije intervala pouzdanosti temeljenog na Studentovoj t distribuciji za geometrijsku sredinu razlike logaritama mjera.

U odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina, geometrijske sredine OPA titara na svih 13 serotipova u Prevenaru 13 bile su neinferiorne odgovoru na Prevenar 13 u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine.

Godinu dana nakon cijepljenja Prevenarom 13, OPA titri opali su u odnosu na one mjesec dana nakon cijepljenja. Međutim, vrijednosti OPA titra za sve serotipove ostale su više od početnih.

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon primjene Prevenara 13
Odrasle osobe u dobi od 18 do 49 godina koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 186	23 do 2948

Odrasli koji su prethodno bili cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom
 Imunološki odgovor na Prevenar 13 izravno je uspoređen s imunološkim odgovorom na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u ispitivanju provedenom u odraslih u dobi ≥ 70 godina, koji su

primili jednu dozu pneumokoknog polisaharidnog cjepiva najmanje 5 godina prije ispitivanog cijepljenja.

Tablica 9 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara (OPA GMT, 1 mjesec nakon doze, u odraslih osoba cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjepivom u dobi ≥ 70 godina koje su dobile jednu dozu ili Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva.

Tablica 9: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi ≥ 70 godina cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjepivom koje su dobile Prevenar 13 ili 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	OPA GMT Prevenara u odnosu na PPSV23	
Serotip	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Za serotip 6A[†], koji je jedinstven za Prevenar 13, statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 2.

U odraslih cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjepivom najmanje 5 godina prije kliničkog ispitivanja, geometrijske sredine OPA titara na Prevenar 13 bile se neinferiorne odgovorima na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo za 12 zajedničkih serotipova. Nadalje, u tom su ispitivanju bile dokazane statistički značajno veće geometrijske sredine OPA titara za 10 od 12 zajedničkih serotipova. Imunološki odgovor na serotip 6A bio je statistički značajno veći nakon cijepljenja Prevenarom 13 nego 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom.

Godinu dana nakon cijepljenja Prevenarom 13 u odraslih osoba u dobi od 70 ili više godina koje su prethodno bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom najmanje 5 godina prije uključanja u ispitivanje, OPA titri opali su u usporedbi s vrijednostima mjesec dana nakon cijepljenja. Međutim, OPA titri za sve serotipove ostali su viši od početnih vrijednosti:

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon primjene Prevenara 13
Odrasli ≥ 70 godina cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom prije najmanje 5 godina	9 do 122	18 do 381

Imunološki odgovori u posebnim populacijama

Pojedinci s uvjetima opisanim u nastavku imaju povišeni rizik od pneumokokne bolesti. Klinički značaj razine antitijela izazvanih Prevenarom 13 u tim posebnim populacijama nije poznat.

Bolest srpastih stanica

Otvoreno ispitivanje jedne skupine s 2 doze cjepiva Prevenar 13 koje se davalo u razmaku od 6 mjeseci provedeno je u Francuskoj, Italiji, Ujedinjenom Kraljevstvu, SAD-u, Libanonu, Egiptu i Saudijskoj Arabiji na 158 djece i adolescenata u dobi ≥ 6 do <18 godina s bolesti srpastih stanica koja su prethodno cijepljeni s jednom ili više doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka

najmanje 6 mjeseci prije uključivanja. Nakon prvog cijepljenja Prevenar 13 potaknuo je razine protutijela mjerene i s geometrijskim sredinama koncentracija protutijela IgG i geometrijskim sredinama titrova protutijela OPA koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepljenja. Nakon druge doze imunološki odgovori bili su usporedivi s onima nakon prve doze. Godinu dana nakon druge doze razine antitijela mjerene geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara OPA protutijela bile su više od razina prije prve doze Prevenara 13, osim za geometrijske sredine koncentracija IgG protutijela za serotipove 3 i 5 koji su bili brojčano slični.

Dodatni podaci o imunogenosti Prevenara (7-valentnog): djeca s bolesti srpastih stanica

Imunogenost Prevenara ispitana je u multicentričnom, otvorenom ispitivanju u 49 dojenčadi s anemijom srpastih stanica. Djeca su bila cijepljena Prevenarom (3 doze u razmaku od mjesec dana od 2. mjeseca života), a od njih je 46 primilo i 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u dobi od 15 do 18 mjeseci. Nakon primarne imunizacije, 95,6 % ispitanika imalo je razine protutijela od najmanje 0,35 µg/ml protiv svih sedam serotipova koji se nalaze u Prevenaru. Opaženo je značajno povišenje koncentracije protutijela protiv svih sedam serotipova nakon cijepljenja polisaharidnim cjepivom, što ukazuje na to da je uspostavljena dobra imunološka memorija.

HIV infekcija

Djeca i odrasli koji nisu prethodno cijepljeni cjepivom protiv pneumokoka

HIV-om zaražena djeca i odrasli u kojih su opažene vrijednosti CD4 \geq 200 stanica/µl (srednja vrijednost 717,0 stanica/µl), virusno opterećenje < 50 000 kopija/ml (srednja vrijednost 2090,0 kopija/ml), bez bolesti povezanih s aktivnom SIDA-om te koji nisu prethodno cijepljeni protiv pneumokoka primili su tri doze Prevenara 13. Naknadno je, prema općim preporukama, primijenjena jedna doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka. Cjepiva su primjenjivana u jednomjesečnim intervalima. Imunološki su odgovori procijenjeni kod 259-270 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti približno mjesec dana nakon svake doze cjepiva. Prevenar 13 je nakon prve doze potaknuo razine protutijela mjenjenih geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara OPA protutijela koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepljenja. Imunološki su odgovori nakon druge i treće doze Prevenara 13 bili slični onima nakon prve doze ili viši od njih.

Odrasli koji su prethodno cijepljeni 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka

HIV-om zaraženi odrasli u dobi \geq 18 godina u kojih su opažene vrijednosti CD4 \geq 200 stanica/µl (srednja vrijednost 609,1 stanica/µl) i virusno opterećenje < 50 000 kopija/ml (srednja vrijednost 330,6 kopija/ml) te bez bolesti povezanih s aktivnom SIDA-om koji su prethodno cijepljeni s 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka koje se primjenjivalo najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Ispitanici su primili 3 doze cjepiva Prevenar 13 prilikom uključivanja, 6 mjeseci te 12 mjeseci nakon prve doze cjepiva Prevenar 13. Imunološki odgovori procijenjeni su kod 231-255 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti, približno mjesec dana nakon svake doze Prevenara 13. Nakon cijepljenja prvom dozom, Prevenar 13 potaknuo je razine protutijela mjerene i geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara protutijela OPA koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepljenja. Nakon druge doze i treće doze cjepiva Prevenar 13, imunološki odgovori bili su usporedivi s onima nakon prve doze ili viši od njih. U ispitivanju je 162 ispitanika dobilo jednu prethodnu dozu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva, 143 ispitanika je dobilo dvije prethodne doze i 26 ispitanika je dobilo više od dvije prethodne doze 23-valentnog polisaharidnog cjepiva. Ispitanici koji su primili dvije ili više prethodne doze 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka pokazali su sličan imunološki odgovor u usporedbi s ispitanicima koji su primili jednu prethodnu dozu.

Presađene hematopoetske matične stanice

Djeca i odrasle osobe s alogenim presađenim hematopoetskim matičnim stanicama u dobi od dvije ili više godina s potpunom hematološkom remisijom podležeće bolesti ili s vrlo dobrom djelomičnom remisijom u slučaju limfoma i mijeloma primali su tri doze Prevenara 13 s intervalima između doza od najmanje mjesec dana. Prva je doza primijenjena tri do šest mjeseci nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Četvrta doza (docjepljivanje) Prevenara 13 primijenjena je 6 mjeseci

nakon treće doze. Jedna doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka primijenjena je, prema općim preporukama, mjesec dana nakon četvrte doze Prevenara 13. Imunološki odgovori mjereni geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela procijenjeni su kod 168-211 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti, približno mjesec dana nakon cijepljenja. Prevenar 13 potaknuo je povišene razine protutijela nakon svake doze Prevenara 13. Imunološki odgovori nakon četvrte doze Prevenara 13 bili su značajno viši za sve serotipove u usporedbi s odgovorima nakon treće doze. Funkcionalni titri protutijela (OPA titri) nisu mjereni tijekom ovog ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i reproduktivne i razvoje toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid,
sukcinatna kiselina,
polisorbat 80,
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije za injekcije u bočici (staklo tipa I) sa sivim čepom od klorobutilne gume koja ne sadrži lateks, zabrtvljena aluminijskim „flip-off” prstenom i polipropilenskim „flip-off” zatvaračem.

Veličine pakiranja od 1, 5, 10, 25 i 50.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom čuvanja može se primijetiti bijeli talog i bistri supernatant. Ovi znakovi ne ukazuju na kvarenje.

Cjepivo treba dobro protresti kako bi se dobila homogena bijela suspenzija te ga prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i/ili nije promijenilo fizikalne osobine. Nemojte primijeniti cjepivo ako sadržaj izgleda drugačije.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. prosinca 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

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

¹Konjugirani na proteinski nosač CRM₁₉₇, adsorbirani na aluminijev fosfat.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži otprilike 32 µg proteinskog nosača CRM₁₉₇ i 0,125 mg aluminija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Ovo je višedozni spremnik. Vidjeti dio 6.5 za broj doza po spremniku.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (4 doze).
Cjepivo je homogena bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 6 tjedana do 17 godina radi prevencije invazivne bolesti, upale pluća i akutne upale srednjeg uha prouzročenih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Aktivna imunizacija odraslih u dobi ≥ 18 godina i starijih osoba radi prevencije invazivne bolesti i upale pluća prouzročenih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za podatke o zaštiti od specifičnih serotipova pneumokoka.

O primjeni Prevenara 13 treba odlučiti na temelju službenih preporuka, uzimajući pritom u obzir rizik invazivne bolesti i upale pluća u različitim dobnim skupina, prisutne dodatne bolesti kao i razlike u epidemiologiji serotipova u različitim geografskim područjima.

4.2 Doziranje i način primjene

Rasporedi imunizacije Prevenarom 13 trebaju se temeljiti na službenim preporukama.

Doziranje

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

U dojenčadi koja je primila prvu dozu Prevenara 13 preporučuje se cijepljenje dovršiti Prevenarom 13.

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci

Primarna serija cijepjenja od tri doze

Preporučuje se imunizacija serijom od četiri doze, svaka po 0,5 ml. Primarna serija za dojenčad sastoji se od tri doze, s time da se prva doza uobičajeno daje u dobi od 2 mjeseca, a ostale doze u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Prva se doza može dati najranije u dobi od šest tjedana. Četvrta doza (docjepljivanje tj. "booster") preporučuje se u dobi između 11 i 15 mjeseci.

Primarna serija cijepjenja od dvije doze

Alternativno, kad se Prevenar 13 daje u sklopu rutinskog programa imunizacije dojenčadi, može se dati serija od tri doze, svaka po 0,5 ml. Prva se doza može primijeniti u dobi od 2 ili više mjeseci, a druga doza 2 mjeseca kasnije. Treća doza (docjepljivanje) preporučuje se u dobi između 11 i 15 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Prijevremeno rođena dojenčad (< 37 tjedana gestacije)

Preporučena serija imunizacije u prijevremeno rođene dojenčadi se sastoji od četiri doze, a svaka doza sadrži 0,5 ml. Primarna serija imunizacije dojenčadi sastoji se od tri doze, s prvom dozom koja se daje u 2. mjesecu života te s intervalom od najmanje mjesec dana između doza. Prva doza može se dati već u 6. tjednu života. Četvrta doza (docjepljivanje) preporučuje se između 11. i 15. mjeseca života (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Necijepljena dojenčad i djeca ≥ 7 mjeseci

Dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci

Dvije doze, svaka po 0,5 ml, s razmakom od najmanje jednog mjeseca između doza. Treća doza preporučuje se u drugoj godini života.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do 23 mjeseca

Dvije doze, svaka po 0,5 ml, s razmakom od najmanje 2 mjeseca između doza (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina

Jedna jednokratna doza od 0,5 ml.

Raspored cijepjenja Prevenarom 13 za dojenčad i djecu prethodno cijepljenu Prevenarom (7-valentnim) (serotipovi bakterije *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Prevenar 13 sadrži istih 7 serotipova koji se nalaze u Prevenaru, na istom proteinskom nosaču CRM₁₉₇.

Dojenčad i djeca koja su počela program imunizacije Prevenarom mogu nastaviti cijepljenje Prevenarom 13 nakon bilo koje doze.

Mala djeca (u dobi od 12 do 59 mjeseci) potpuno imunizirana Prevenarom (7-valentnim)

Mala djeca koja se smatraju potpuno imunizirana Prevenarom (7-valentnim) trebaju primiti jednu dozu od 0,5 ml Prevenara 13 kako bi se izazvao imunološki odgovor na 6 dodatnih serotipova. Tu dozu Prevenara 13 treba primijeniti najmanje 8 tjedana nakon zadnje doze Prevenara (7-valentnog) (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti od 5 do 17 godina

Djeca u dobi od 5 do 17 godina mogu primiti jednu dozu Prevenara 13 ako su prethodno bili cijepljeni s jednom ili više doza Prevenara. Ovu dozu Prevenara 13 treba primijeniti najkasnije 8 tjedana nakon zadnje doze Prevenara (7-valentnog) (vidjeti dio 5.1).

Odrasli u dobi > 18 godina i starije osobe

Jedna jednokratna doza.

Potreba za revakcinacijom dodatnom dozom Prevenara 13 nije ustanovljena.

Ako se primjena 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva smatra prikladnom, prvo treba dati Prevenar 13 bez obzira na prethodni cjepni status protiv pneumokoka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Pojedinci sa stanjima zbog kojih mogu biti pod povećanim rizikom od invazivne pneumokokne infekcije (poput bolesti srpastih stanica ili infekcije HIV-om) uključujući one koji su prethodno cijepljeni s jednom ili više doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka mogu primiti barem jednu dozu cjepiva Prevenar 13 (vidjeti dio 5.1).

U osoba s presađenim hematopoetskim matičnim stanicama preporučena serija imunizacije sastoji se od četiri doze Prevenara 13 svaka doza od 0,5 ml. Primarna se serija sastoji od tri doze. Prva se doza daje tri do šest mjeseci nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica, a sljedeće u intervalu od barem jednog mjeseca između doza. Četvrta doza (docjepljivanje) preporučuje se šest mjeseci nakon treće doze (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Cjepivo se primjenjuje intramuskularnom injekcijom. Najpogodnija mjesta su anterolateralna strana bedra (*musculus vastus lateralis*) u dojenčadi i deltoidni mišić nadlaktice u djece i odraslih.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili toksoid difterije.

Kao i kod svih drugih cjepiva, primjenu Prevenara 13 treba odgoditi u osoba koje boluju od teške, akutne febrilne bolesti. Međutim, cijepljenje nije potrebno odgoditi ako je prisutna lakša infekcija, kao što je prehlada.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prevenar 13 ne smije se primijeniti intravenski.

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, potrebno je osigurati dostupnost odgovarajuće medicinske skrbi i nadzora zbog rijetkih slučajeva anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Ovo se cjepivo ne smije primijeniti u obliku intramuskularne injekcije osobama s trombocitopenijom ili nekim poremećajem koagulacije koji predstavlja kontraindikaciju za intramuskularnu injekciju, ali može se dati supkutano ako je moguća korist jasno veća od rizika (vidjeti dio 5.1).

Prevenar 13 pruža zaštitu samo protiv onih serotipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* koji su uključeni u cjepivo i neće štititi protiv drugih mikroorganizama koji uzrokuju invazivnu bolest, upalu pluća ili upalu srednjeg uha. Kao ni druga cjepiva, ni Prevenar 13 neće zaštititi od pneumokokne bolesti svaku osobu koja primi cjepivo. Za najnovije epidemiološke informacije u Vašoj zemlji potrebno je obratiti se nadležnoj nacionalnoj organizaciji.

Osobe s narušenim odgovorom imunološkog sustava, bilo zbog imunosupresivne terapije, genetskog oštećenja, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili drugih uzroka, mogu imati slabiji

odgovor protutijela na aktivnu imunizaciju.

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i imunogenosti cjepiva za pojedince s bolesti srpastih stanica, HIV infekcijom ili presađenim hematopoetskim matičnim stanicama (vidjeti 5.1). Podaci o sigurnosti i imunogenosti Prevenara 13 nisu dostupni za pojedince u drugim specifično imunokompromitiranim skupinama (npr., zloćudna bolest ili nefrotski sindrom) i tu cijepljenje treba razmotriti na individualnoj razini.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, odnosno zanemarive količine natrija.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

U kliničkim je ispitivanjima Prevenar 13 izazvao imunološki odgovor na svih trinaest serotipova uključenih u cjepivo. Imunološki odgovor na serotip 3 nakon doze docjepljivanja nije bio povišen iznad razine opažene nakon serije cijepjenja u dojenačkoj dobi; klinička važnost ovog opažanja za stvaranje imunološke memorije za serotip 3 nije poznata (vidjeti dio 5.1).

Udio funkcionalnih protutijela (OPA titar $\geq 1:8$) u cijepjenih osoba s imunološkim odgovorom na serotipove 1, 3 i 5 bio je visok. Međutim, vrijednost geometrijske sredine OPA (engl. *opsonophagocytic activity*) titra bila je niža od vrijednosti titra protutijela na sve ostale dodatne serotipove u cjepivu; klinička važnost ovog opažanja s obzirom na djelotvornost zaštite nije poznata (vidjeti dio 5.1).

Ograničeni podaci pokazuju da 7-valentni Prevenar (primarna serija od tri doze) izaziva prihvatljiv imunološki odgovor u dojenčadi s anemijom srpastih stanica uz sigurnosni profil sličan onome opaženom u skupinama koje nemaju visoki rizik (vidjeti dio 5.1).

Djeca mlađa od 2 godine morala bi primiti seriju cjepiva Prevenar 13 odgovarajuću za svoju dob (vidjeti dio 4.2). Primjena pneumokoknog konjugiranog cjepiva ne može zamijeniti primjenu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva u djece u dobi od 2 ili više godina sa zdravstvenim tegobama (kao što je anemija srpastih stanica, asplenija, HIV infekcija, kronična bolest ili imunokompromitiranost), zbog kojih su izložena većem riziku od invazivne bolesti izazvane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*. Gdje god je to preporučeno, rizična djeca u dobi od 24 ili više mjeseci koja su već primila primarno cijepljenje Prevenarom 13 trebaju primiti 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo. Vremenski razmak između 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (Prevenar 13) i 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva ne smije biti manji od 8 tjedana. Dostupni podaci ne pokazuju može li primjena 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva djeci koja nisu primila primarno cijepljenje ili djeci koja su primila primarno cijepljenje Prevenarom 13 rezultirati slabijim odgovorom na daljnje doze Prevenara 13.

Potrebno je razmotriti mogućnost rizika od apneje i potrebu za praćenjem disanja tijekom 48-72 sata kad se provodi primarna imunizacija dojenčadi koja je bila vrlo rano rođena (rođenih nakon ≤ 28 tjedana gestacije), a osobito one s nezrelošću dišnog sustava u povijesti bolesti. Budući da je korist od cijepjenja u ove skupine dojenčadi velika, cijepljenje ne bi trebalo uskratiti niti odgađati.

Za serotipove u cjepivu, očekuje se da će zaštita od upale srednjeg uha biti znatno niža od zaštite od invazivne bolesti. Budući da upalu srednjeg uha uzrokuju mnogi drugi mikroorganizmi osim serotipova pneumokoka zastupljenih u cjepivu, očekivana zaštita od upale srednjeg uha bit će slaba (vidjeti dio 5.1).

Kad se Prevenar 13 primjenjuje istodobno sa Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), stopa febrilnih reakcija je slična onima opaženima kad se primjenjuje istodobno Prevenar (7-valentni) i Infanrix hexa (vidjeti dio 4.8). Uočena je povećana stopa prijavljivanja konvulzija (s ili bez vrućice) i hipotono-hiporesponzivne epizode (HHE) s istodobnom primjenom Prevenara 13 i Infanrix hexa (vidjeti dio 4.8).

Liječenje antipireticima treba započeti sukladno lokalnim smjernicama liječenja djece s konvulzivnim

poremećajima ili febrilnim konvulzijama u povijesti bolesti te u sve djece koja primaju Prevenar 13 istodobno s cjelostaničnim cjepivima protiv pertusisa.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Prevenar 13 može se davati istodobno s bilo kojim od sljedećih antigena bilo monovalentnim ili kombiniranim cjepivima: difterija, tetanus, acelularno ili cjelostanično cjepivo protiv pertusisa, *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktivirani poliomijelitis, hepatitis B, (vidjeti dio 4.4 upute za Infanrix hexa) meningokok seroskupine C, ospice, zaušnjaci, rubeola, vodene kozice i rotavirus.

Prevenar 13 se također može u dobi između 12 i 23 mjeseca davati istodobno s polisaharidnim cjepivom protiv meningokoka serogrupe A, C, W i Y, konjugiranim na toksoid tetanusa, djeci u koje je odgovarajuće provedeno primarno cijepljenje cjepivom Prevenar 13 (prema lokalnim preporukama).

Podaci iz kliničkog ispitivanja nakon što je cjepivo stavljeno u promet koja je procijenjivala utjecaj profilaktičke primjene antipiretika (ibuprofena i paracetamola) na imunološki odgovor na Prevenar 13 ukazuju da primjena paracetamola istodobno ili unutar istog dana kad se primijenjuje i cjepivo, može umanjiti imunološki odgovor na Prevenar 13 nakon serije cijepljenja dojenčadi. Odgovori na dozu docijepljivanja primijenjenu u dobi od 12 mjeseci bili su nepromijenjeni. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Djeca i adolescenti od 6 do 17 godina

Trenutno nema dostupnih podataka u vezi istodobne primjene s drugim cjepivima.

Odrasli u dobi od 18 do 49 godina

Nema dostupnih podataka u vezi istodobne primjene s drugim cjepivima.

Odrasli u dobi od 50 godina i stariji

Prevenar 13 može se primijeniti istodobno sa sezonskim trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv influence.

U dva ispitivanja provedena u odraslih osoba u dobi od 50 do 59 godina i 65 ili više godina, dokazano je da se Prevenar 13 može dati istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe. Odgovori na sva tri antigena u trovalentnom inaktiviranom cjepivu protiv gripe bili su usporedivi kad se to cjepivo davalo samo i kad se davalo istodobno s Prevenarom 13.

Kad se Prevenar 13 davao istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe, imunološki odgovor na Prevenar 13 bio je slabiji u usporedbi s onim kad se Prevenar 13 davao sam, no nije bilo dugotrajnog učinka na razine cirkulirajućih protutijela.

U trećem ispitivanju u odraslih u dobi od 50 do 93 godine dokazano je da se Prevenar 13 može davati istodobno sa sezonskim četverovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe. Imunološki odgovori na sva 4 soja iz četverovalentnog inaktiviranog cjepiva bili su neinferiorni kada se Prevenar 13 davao istodobno sa četverovalentnim inaktiviranim cjepivom, u usporedbi s onima kada se četverovalentno inaktivirano cjepivo davalo samo.

Imunološki odgovori na Prevenar 13 bili su neinferiorni kada se Prevenar 13 davao istodobno sa četverovalentnim inaktiviranim cjepivom u usporedbi s onima kada se Prevenar 13 davao sam. Kao i kod istodobne primjene s trovalentnim cjepivima, imunološki odgovori na neke serotipove pneumokoka bili su niži kada su oba cjepiva primijenjena istodobno.

Istodobna primjena s drugim cjepivima nije ispitana.

Različita cjepiva koja se istodobno injiciraju uvijek se moraju injicirati na različita mjesta na tijelu.

Istodobna primjena Prevenara 13 i 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva nije ispitana. Kad se Prevenar 13 u kliničkim ispitivanjima dao 1 godinu nakon 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva, imunološki odgovori na sve serotipove bili su slabiji nego kad se Prevenar 13 dao ispitanicima koji prethodno nisu bili imunizirani 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pneumokoknog 13-valentnog konjugiranog cjepiva u trudnica. Stoga, primjenu Prevenara 13 treba izbjegavati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pneumokokno 13-valentno konjugirano cjepivo u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prevenar 13 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 „Nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Analize stopa prijavljivanja nuspojava nakon što je cjepivo stavljeno u promet, ukazuju na potencijalno povećani rizik od konvulzija s ili bez vrućice, te HHE kada se uspoređuju grupe koje su paralelno dobivale Prevenar 13 i Infanrix hexa s onima koje su dobivale samo Prevenar 13.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja cjepiva u promet za sve dobne skupine navedene su u ovom dijelu prema klasifikaciji organskih sustava i sljedom prema sve manjoj učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Sigurnost cjepiva procijenjena je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je primijenjeno 14 267 doza u 4429 zdrave dojenčadi u dobi od 6 tjedana pri prvom cijepljenju i 11 do 16 mjeseci pri docijepljivanju. U svim ispitivanjima u dojenčadi, Prevenar 13 primjenjivao se istodobno s cjepivima koja se rutinski primjenjuju u pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.5).

Bila je procijenjena i sigurnost u 354 prethodno necijepljene djece (u dobi od 7 mjeseci do 5 godina).

Najčešće zabilježene nuspojave kod djece od 6 tjedana starosti do 5 godina bile su reakcije na mjestu primjene cjepiva, vrućica, razdražljivost, smanjeni apetit i pretjerano i/ili smanjeno spavanje.

U kliničkim ispitivanjima u dojenčadi koja su cijepljena u dobi od 2,3 i 4 mjeseca, vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ je prijavljena u višoj stopi kod dojenčadi koja su primila Prevenar (7-valentni) istodobno sa Infanrix hexa (28,3% do 42,3%) nego u onih koja su primila samo Infanrix hexa (15,6% do 23,1%).

Nakon docjepljivanja djece u dobi od 12 do 15 mjeseci, vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ je bila prijavljena u 50,0% dojenčadi koja su primila Prevenar (7-valentni) i Infanrix hexa u isto vrijeme u usporedbi s 33,6% dojenčadi koja su primila samo Infanrix hexa. Ove nuspojave su bile uglavnom umjerene (manje ili jednako 39°C) i prolazne.

Povećan broj reakcija na mjestu primjene cjepiva zabilježen je u djece starije od 12 mjeseci u odnosu na stope zabilježene u dojenčadi tijekom primarne serije cijepjenja Prevenarom 13.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima, sigurnosni profil Prevenara 13 bio je sličan sigurnosnom profilu Prevenara. Sljedeće učestalosti temelje se na nuspojavama za koje se u kliničkim ispitivanjima procijenilo da su povezane s Prevenarom 13:

Poremećaji imunološkog sustava:

Rijetko: reakcija preosjetljivosti uključujući edem lica, dispneju, bronhospazam

Poremećaji živčanog sustava:

Manje često: konvulzije (uključujući febrilne konvulzije)

Rijetko: hipotono-hiporesponzivna epizoda

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: smanjeni apetit

Često: povraćanje; proljev

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: osip

Manje često: urtikarija ili osip sličan urtikariji

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: pireksija; razdražljivost; bilo kakav eritem na mjestu primjene cjepiva, otvrdnuće/oteklina ili bol/osjetljivost na dodir; somnolencija; slaba kakvoća sna

Eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina 2,5 cm–7,0 cm (nakon doze docjepljivanja i u starije djece [u dobi od 2 do 5 godina])

Često: pireksija $> 39^{\circ}\text{C}$; ograničene kretnje uda u koji se primijenilo cjepivo (zbog bola); eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina 2,5 cm–7,0 cm (nakon dojenačke serije)

Manje često: eritem na mjestu primjene cjepiva ili otvrdnuće/oteklina $> 7,0$ cm; plakanje

Dodatne informacije za posebne populacije:

Apneja u dojenčadi koja je vrlo rano rođena (nakon ≤ 28 tjedana gestacije) (vidjeti dio 4.4).

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina

Sigurnost se procjenjivala kod 592 djece (294 djece u dobi od 5 do 10 godina koja su prethodno bila imunizirana najmanje jednom dozom Prevenara i kod 298 djece u dobi od 10 do 17 godina koja nisu primila pneumokokno cjepivo).

Najčešći štetni događaji kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina bili su:

Poremećaji živčanog sustava:

Često: glavobolje

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: smanjen apetit

Često: povraćanje; proljev

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: osip; urtikarija ili osip sličan urtikariji

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: iritabilnost; eritem na mjestu primjene cjepiva; induracija/oticanje ili bol/osjetljivost; somnolencija; slaba kakvoća sna;
osjetljivost na mjestu cijepjenja (uključujući ograničenu pokretljivost ruke)
Često: pireksija

Ostali štetni događaji koji su prethodno primijećeni kod dojenčadi i djece u dobi od 6 tjedana do 5 godina mogu se pojaviti i kod ove dobne skupine, no u ovom ispitivanju nisu primijećeni najvjerojatnije zbog male veličine uzorka.

Dodatne informacije za posebne populacije

Djeca i adolescenti s bolesti srpastih stanica, HIV infekcijom ili presađenim hematopoetskim matičnim stanicama imaju slične frekvencije nuspojava osim što su glavobolje, povraćanje, proljev, pireksija, umor, artralgijska i mialgijska bila vrlo česta.

Odrasli u dobi od \geq 18 godina i starije osobe

Sigurnost je procijenjena u 7 kliničkih ispitivanja u koja je bilo uključeno 91 593 odraslih osoba u dobi od 18 do 101 godine. Prevenar 13 bio je primijenjen u 48 806 odraslih osoba; 2616 (5,4 %) u dobi od 50 do 64 godine i 45 291 (92,8 %) u dobi od 65 ili više godina. Jedno od 7 ispitivanja uključivalo je skupinu odraslih (n=899) u dobi od 18 do 49 godina koji su primili Prevenar 13 i koji nisu prethodno cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom. Među odraslim osobama koje su primile Prevenar 13, njih 1916 bilo je prethodno cijepljeno 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom najmanje 3 godine prije ispitivanog cijepjenja, a 46 890 nije primilo 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo.

Trend smanjivanja učestalosti nuspojava povezuje se s porastom dobi; odrasli >65 godina starosti (bez obzira na prethodni cjepni status protiv pneumokoka) prijavili su manje nuspojava nego mlađe odrasle osobe, a najčešće nuspojave općenito su se javile u najmlađih odraslih osoba, u dobi od 18 do 29 godina.

Općenito, kategorije učestalosti bile su slične u svim dobnim skupinama, s iznimkom povraćanja koje je bilo vrlo često (\geq 1/10) u odraslih u dobi od 18 do 49 godina i često (\geq 1/100 i < 1/10) u svim ostalim dobnim skupinama, a vrućica je bila vrlo česta u odraslih u dobi od 18 do 29 godina i česta u svim ostalim dobnim skupinama. Jaka bol/osjetljivost na mjestu injekcije i jako ograničena pokretljivost ruke bila je vrlo česta u odraslih u dobi od 18 do 39 godina i česta u svim ostalim dobnim skupinama.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

Podaci o lokalnim reakcijama i sistemskim događajima prikupljali su se svakodnevno nakon svakog cijepjenja tijekom 14 dana u 6 ispitivanja i 7 dana u preostalim ispitivanjima. Sljedeće učestalosti temelje se na nuspojavama koje su procijenjene u kliničkim ispitivanjima s Prevenarom 13 u odraslih:

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Vrlo često: smanjeni apetit

Poremećaji živčanog sustava:

Vrlo često: glavobolje

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: proljev; povraćanje (u odraslih u dobi od 18 do 49 godina)

Često: povraćanje (u odraslih u dobi od 50 i više godina)

Manje često: mučnina

Poremećaji imunološkog sustava:

Manje često: reakcija preosjetljivosti uključujući edem lica, dispneju, bronhospazam

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Vrlo često: osip

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: zimica; umor; eritem na mjestu primjene injekcije; otvrdnuće/oteklina na mjestu primjene injekcije (jaka bol/osjetljivost na mjestu primjene injekcije vrlo često u odraslih u dobi od 18 do 39 godina); ograničena pokretljivost ruke (jako ograničena pokretljivost ruke vrlo često u odraslih u dobi od 18 do 39 godina)

Često: pireksija (vrlo često u odraslih u dobi od 18 do 29 godina)

Manje često: limfadenopatija lokalizirana na regiju mjesta primjene injekcije

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Vrlo često: artralgija; mialgija

Općenito nisu primijećene nikakve značajne razlike u učestalosti nuspojava kad se Prevenar 13 davao odraslim osobama koje su prethodno bile cijepljene pneumokoknim polisaharidnim cjepivom.

Dodatne informacije za posebne populacije

Odrasli bolesnici s HIV-om imali su sličnu učestalost nuspojava osim što su pireksija i povraćanje bili vrlo česti i mučnina česta.

Odrasle osobe s presađenim hematopoetskim matičnim stanicama imale su sličnu učestalost nuspojava osim što su pireksija i povraćanje bili vrlo česti.

Veća učestalost nekih izazvanih sistemskih reakcija bila je opažena kad se Prevenar 13 primjenjivao istodobno s trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe nego kad se trovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe primjenjivalo samo (glavobolja, zimica, osip, smanjeni apetit, artralgija i mialgija) ili kad se Prevenar 13 primjenjivao sam (glavobolja, umor, zimica, smanjeni apetit i artralgija).

Nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja cjepiva Prevenar 13 u promet

Sljedeće nuspojave smatraju se nuspojavama Prevenara 13. Budući da su ove nuspojave bile spontano prijavljene, njihova se učestalost nije mogla utvrditi i stoga se smatra nepoznatom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

limfadenopatija (lokalizirana na regiju primjene cjepiva)

Poremećaji imunološkog sustava:

anafilaktička/anafilaktoidna reakcija uključujući šok; angioedem

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

multiformni eritem

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

urtikarija na mjestu primjene cjepiva; dermatitis na mjestu primjene cjepiva; svrbež na mjestu primjene cjepiva; naleti crvenila

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U dojenčadi i djece zabilježeni su slučajevi predoziranja Prevenarom 13 definirani kao primjena sljedeće doze vremenski bliže prethodnoj nego što je preporučeno. Općenito su nuspojave zabilježene kod predoziranja sukladne onima koje su zabilježene uz doze koje se daju prema preporučenom pedijatrijskom rasporedu za Prevenar 13.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, pneumokokna cjepiva; ATK oznaka: J07AL02

Prevenar 13 sadrži 7 pneumokoknih kapsularnih polisaharida koji se nalaze i u Prevenaru (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i još 6 dodatnih polisaharida (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), koji su svi konjugirani na proteinski nosač CRM₁₉₇.

Rasprostranjenost bolesti

Dojenčadi i djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina

Na temelju praćenja serotipova u Europi provedenom prije uvođenja Prevenara, procjenjuje se da Prevenar 13 pokriva 73-100 % (ovisno o zemlji) serotipova koji uzrokuju invazivnu pneumokoknu bolest u djece mlađe od 5 godina. U toj dobnoj skupini, serotipovi 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A uzrokuju 15,6 % do 59,7 % invazivnih bolesti, ovisno o zemlji, promatranom vremenskom periodu i primjeni Prevenara.

Akutna upala srednjeg uha česta je bolest u djece i ima različitu etiologiju. Bakterije su uzročnici u 60-70 % kliničkih epizoda akutne upale srednjeg uha. *S. pneumoniae* jedan je od najčešćih uzročnika bakterijske akutne upale srednjeg uha u svijetu.

Procjenjuje se da Prevenar 13 pokriva više od 90 % serotipova koji uzrokuju invazivnu pneumokoknu bolest rezistentnu na antimikrobe.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina

Kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina, incidencija pneumokoknih bolesti je niska, međutim, postoji povećan rizik morbiditeta i mortaliteta kod onih s prisutnim komorbiditetom.

Odrasli u dobi od ≥ 18 godina i starije osobe

Upala pluća je najčešća klinička slika pneumokokne bolesti u odraslih.

Prijavljena incidencija izvanbolničke upale pluća (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP) i invazivne pneumokokne bolesti (engl. *invasive pneumococcal disease*, IPD) u Europi razlikuje se ovisno o državi, povećava se u dobi nakon 50 godina, a najviša je u osoba u dobi ≥ 65 godina. *S. pneumoniae* je najčešći uzročnik izvanbolničke upale pluća i procjenjuje se da je odgovoran za otprilike 30% svih slučajeva izvanbolničke upale pluća koji su zahtijevali hospitalizaciju u odraslih u razvijenim zemljama.

Bakterijemijaska upala pluća (otprilike 80% invazivne pneumokokne bolesti u odraslih), bakterijemija bez žarišta i meningitis najčešće su manifestacije invazivne pneumokokne bolesti u odraslih. Na temelju podataka iz praćenja nakon početka primjene Prevenara, ali prije početka primjene Prevenara 13 u programu vakcinacije djece, serotipovi pneumokoka u Prevenaru 13 mogu biti odgovorni za najmanje 50–76% (ovisno o zemlji) invazivne pneumokokne bolesti u odraslih.

Rizik od izvanbolničke upale pluća i invazivne pneumokokne bolesti u odraslih također se povećava kod kronično podležećih stanja, naročito kod osoba s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom, dijabetesom mellitusom, astmom, kroničnim kardiovaskularnom, plućnom, bubrežnom ili jetrenom bolešću te je najviši kod imunosuprimiranih osoba poput onih s malignim hematološkim bolestima ili HIV infekcijom.

Klinička ispitivanja imunogenosti Prevenara 13 u dojenčadi, djece i adolescenata

Djelotvornost zaštite koju pruža Prevenar 13 protiv invazivne pneumokokne bolesti nije ispitana. Prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) procjena moguće djelotvornosti protiv invazivne pneumokokne bolesti u dojenčadi i male djece temelji se na usporedbi imunoloških odgovora na sedam čestih serotipova koji se nalaze u oba cjeviva, Prevenaru 13 i Prevenaru, koja pružaju dokazano djelotvornu zaštitu (za Prevenar (7-valentno) učinkovitost kod dojenčadi i djece, vidjeti niže dolje). Mjereni su i imunološki odgovori na dodatnih 6 serotipova.

Ispitivanje lijeka Prevenar 13 koji sadrži konzervans 2-fenoksietanol (2-PE):

Sigurnost i imunogenost lijeka Prevenar 13 koji sadrži konzervans 2-PE (isporučen u višedoznom spremniku) koji se daje zdravoj dojenčadi u dobi od 8, 12 i 16 tjedana uspoređeni su s onima od lijeka Prevenar 13 bez dodanog konzervansa (250 dojenčadi po skupini).

Imunološki odgovori na pneumokok uspoređeni su pomoću mjera neinferiornosti koje su uključivale postotak ispitanika s koncentracijom serumskog antipolisaharidnog IgG specifičnog za serotip od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ i usporedbom IgG geometrijskih sredina koncentracija (IgG GMC) mjesec dana nakon serije cijepljena u dojenčadi. Pored toga, uspoređeni su OPA GMT-ovi između ispitanika koji primaju Prevenar 13 sa ili bez 2-PE.

Neinferiornost udjela ispitanika koji su postigli IgG koncentracije $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ dokazana je za svih 13 serotipova (donja granica 97,5%-tnog intervala pouzdanosti (CI) za razliku u postotku bolesnika koji su odgovorili na cijepljenje pri 0,35 $\mu\text{g/ml}$ između grupa iznosila je $>-10\%$). Pored toga, svih 13 serotipova ispunjavalo je unaprijed definiranu mjeru neinferiornosti za IgG GMC-ove (donja granica od 97,5% CI GMC omjera [GMR] bila je veća od 0,5).

Shodno tome, OPA GMT-ovi bili su slični u obje skupine, osim za serotip 3, koji je bio niži i serotip 18C, koji je bio viši u skupini koja je primala Prevenar 13 s 2-PE.

Ispitivanja Prevenara 13 koji ne sadrži 2-PE

Imunološki odgovori nakon primarne serije cijepljenja od tri doze u dojenčadi

Klinička ispitivanja provedena u mnogim europskim zemljama i Sjedinjenim Američkim Državama koristila su razne rasporede cijepljenja, uključujući i dva randomizirana ispitivanja neinferiornosti (u Njemačkoj, gdje se primjenjivala serija primarnog cijepljenja u 2., 3. i 4. mjesecu [006] i SAD-u gdje se primjenjivala serija primarnog cijepljenja u 2., 4. i 6. mjesecu [004]). U ta dva ispitivanja uspoređivani su imunološki odgovori na pneumokok pomoću skupa mjera neinferiornosti koje su uključivale postotak ispitanika sa serumskim antipolisaharidnim IgG specifičnima za serotip $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon primarne serije i usporedbu IgG geometrijske sredine koncentracije (ELISA GMC); nadalje, uspoređivani su titri funkcionalnih protutijela (OPA) u ispitanika koji su primili Prevenar 13 s onima u ispitanika koji su primili Prevenar. Za šest dodatnih serotipova, te su vrijednosti bile uspoređene s najslabijim odgovorom na neki od sedam čestih serotipova u primatelja Prevenara.

Usporedbe neinferiornosti imunološkog odgovora u ispitivanju 006, temeljene na udjelu dojenčadi u kojih se postigla koncentracija antipolisaharidnih IgG od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, prikazane su u tablici 1. Rezultati ispitivanja 004 bili su slični. Neinferiornost Prevenara 13 (donja granica 95 % CI za razliku između skupina u postotku ispitanika s odgovorom od 0,35 $\mu\text{g/ml}$ iznosila je $>-10\%$) dokazana je za svih 7 čestih serotipova, osim za serotip 6B u ispitivanju 006 i serotipove 6B i 9V u ispitivanju 004, za

koje se zamalo postigla. Svih sedam čestih serotipova zadovoljilo je prethodno definiranu mjeru neinferiornosti prema geometrijskoj sredini koncentracije IgG određenih pomoću ELISA. Prevenar 13 izazvao je usporedive razine protutijela protiv 7 čestih serotipova, premda nešto niže nego Prevenar. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

Neinferiornost je pokazana za svih 6 dodatnih serotipova na temelju udjela dojenčadi u kojih je koncentracija protutijela postigla vrijednost od $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ i usporedbe geometrijske sredine koncentracije IgG određenih pomoću ELISA u ispitivanju 006 te je postignuta za 5 od 6 serotipova, uz izuzetak serotipa 3 u ispitivanju 004. Za serotip 3, postotak ispitanika koji su primili Prevenar 13 s vrijednošću IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ u serumu iznosio je 98,2% (ispitivanje 006) odnosno 63,5% (ispitivanje 004).

Tablica 1: Usporedba udjela ispitanika u kojih je koncentracija IgG protutijela na polisaharide pneumokoka postigla vrijednost $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ nakon 3. doze cjepiva za dojenčad – ispitivanje 006			
Serotipovi	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valentni Prevenar % (N=277-279)	Razlika (95 % CI)
Serotipovi u 7-valentnom Prevenaru			
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 serotipovi u Prevenaru 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 u Prevenaru s najnižim postotkom stope odgovora bio je 6B u ispitivanju 006 (87,1 %).

Prevenar 13 izazvao je stvaranje funkcionalnih protutijela protiv svih 13 serotipova cjepiva u ispitivanjima 004 i 006. Nije bilo razlike između skupina u udjelu ispitanika s OPA titrom $\geq 1:8$ za 7 čestih serotipova. Na svaki od 7 čestih serotipova, $> 96 \%$ ispitanika u ispitivanju 006 i $> 90 \%$ ispitanika u ispitivanju 004 koji su primili Prevenar 13 postiglo je OPA titar od $\geq 1:8$ mjesec dana nakon serije primarnog cijepljenja.

Prevenar 13 izazvao je OPA titar od $\geq 1:8$ za svaki od 6 dodatnih serotipova u 91,4 % do 100 % cijepljenih ispitanika mjesec dana nakon serije primarnog cijepljenja u ispitivanjima 004/006. Geometrijska sredina vrijednosti titra funkcionalnih protutijela (OPA) protiv serotipova 1, 3 i 5 bio je niži od titra protutijela protiv svakog od preostalih dodatnih serotipova; nije poznata klinička važnost ovog nalaza u pogledu djelotvornosti zaštite.

Imunološki odgovor nakon primarne serije cijepljenja s 2 doze u dojenčadi

Imunogenost nakon dvije doze u dojenčadi zabilježena je u četiri ispitivanja. Udio dojenčadi u koje je koncentracija IgG na kapsularni polisaharid pneumokoka postigla vrijednost od $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon druge doze kretao se u rasponu od 79,6 % do 98,5 % za 11 od 13 serotipova cjepiva. Manji udjeli dojenčadi postigli su ovu graničnu koncentraciju protutijela na serotipove 6B (27,9 % do 57,3 %) i 23F (55,8 % do 68,1 %) u svim ispitivanjima u kojima se primjenjivao raspored primjene u 2. i 4. mjesecu života, u usporedbi s 58,4 % za serotip 6B i 68,6 % za 23F u ispitivanju u kojem se cijepljenje provelo u 3. i 5. mjesecu života. Nakon docijepljivanja ("booster" doza), svi serotipovi cjepiva uključujući i 6B i 23F izazvali su imunološki odgovor u skladu s odgovarajućim primarnim cijepljenjem (engl. „*priming*“) nakon serije primarnog cijepljenja s dvije doze. U ispitivanju

provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu, odgovor funkcionalnih protutijela (OPA) u skupinama koje su primile Prevenar i Prevenar 13 bio je usporediv za sve serotipove, uključujući 6B i 23F, nakon serije primarnog cijepljenja u drugom i četvrtom mjesecu života i nakon docjepljivanja u 12. mjesecu života. Među onima koji su primili Prevenar 13, udio ispitanika koji su odgovorili OPA titrom od $\geq 1:8$ iznosio je najmanje 87 % nakon dojenačke serije te najmanje 93 % nakon docjepljivanja. Geometrijska sredina vrijednosti OPA titra za serotipove 1, 3 i 5 bila je niža od vrijednosti titra za svaki pojedini dodatni serotip; nije poznata klinička važnost ovog nalaza.

Odgovori na docjepljivanje nakon serije primarnog cijepljenja s dvije odnosno tri doze u dojenčadi

Nakon docjepljivanja („booster“) povećale su se koncentracije protutijela protiv svih 13 serotipova u odnosu na koncentracije prije docjepljivanja. Koncentracije protutijela protiv 12 serotipova nakon docjepljivanja bile su veće od onih koje su postignute nakon primarne serije cijepljenja u dojenčadi. Ovi su nalazi sukladni s odgovarajućim primarnim cijepljenjem (indukcija imunološke memorije). Imunološki odgovor na serotip 3 nakon docjepljivanja nije bio iznad razine opažene nakon dojenačke serije cijepljenja; klinička važnost ovog nalaza o indukciji imunološke memorije za serotip 3 nije poznata.

Odgovori protutijela na docjepljivanje nakon primarne serije cijepljenja dojenčadi s dvije ili tri doze bili su usporedivi za svih 13 serotipova u cjepivu.

U djece u dobi od 7 mjeseci do 5 godina, programi docjepljivanja koji su odgovarali dobi djeteta (kako je opisano u dijelu 4.2) izazvali su stvaranje IgG protutijela na kapsularni polisaharid svakog od 13 serotipova, čije su razine gotovo usporedive s onima na primarnu seriju cijepljenja dojenčadi s tri doze.

Trajnost prisutnosti protutijela i imunološka memorija bili su procijenjeni u ispitivanju u zdrave djece koja su primila jednu dozu Prevenara 13 najmanje 2 godine nakon što su prethodno bila imunizirana pomoću 4 doze Prevenara, serije s 3 doze Prevenara u dojenačkoj dobi nakon koje je slijedio Prevenar 13 u dobi od 12 mjeseci ili s 4 doze Prevenara 13.

Jednokratna doza Prevenara 13 u djece u dobi od približno 3,4 godine, neovisno o tome jesu li prethodno bila cijepljena Prevenarom ili Prevenarom 13, izazvala je jaki odgovor protutijela kako na 7 čestih serotipova, tako i na dodatnih 6 serotipova u Prevenaru 13.

Otkad je 2000. godine uveden 7-valentni Prevenar, podaci praćenja pneumokokne bolesti nisu pokazali da imunitet potaknut Prevenarom u dojenačkoj dobi slabi tijekom vremena.

Prijevremeno rođena dojenčad

Sigurnost i imunogenost cjepiva Prevenar 13 koje se primjenjuje u 2., 3., 4. i 12. mjesecu procijenjena je u oko 100 prijevremeno rođene dojenčadi (prosječna procijenjena gestacijska dob [EGA], 31 tjedan, raspon od 26 do 36 tjedana) te u usporedbi sa oko 100 dojenčadi rođenih u terminu (prosječna EGA 39 tjedana, raspon od 37 do 42 tjedna).

Imunološki odgovori u prijevremeno rođene dojenčadi i dojenčadi koja su rođena u terminu uspoređivani su uzimajući udio onih ispitanika koji su postigli koncentraciju IgG veznog protutijela pneumokoknog polisaharida od $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon serije cijepljenja dojenčadi. Pristup koji se koristio za usporedbu imunogenosti Prevenara 13 i Prevenara temeljio se na smjernicama SZO.

Više od 85% dojenčadi postiglo je koncentracije IgG vezivajućeg protutijela pneumokoknog polisaharida od $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon serije cijepljenja dojenčadi, osim za serotipove 5 (71,7%), 6A, (82,7%) i 6B (72,7%) u skupini prijevremeno rođene djece. Za ova tri serotipa udio prijevremeno rođene dojenčadi koji su reagirali na cijepljenje bio je znatno niži nego u terminu rođene dojenčadi. Otprilike mjesec dana nakon doze za malu djecu, udio ispitanika u svakoj skupini koji su postigli ovu istu graničnu vrijednost koncentracije protutijela bio je $>97\%$, osim za serotip 3 (71% u prijevremeno rođene dojenčadi i 79% u dojenčadi rođene u terminu). Nije poznato stvara li se u

prijevremeno rođene dojenčadi imunološka memorija na sve serotipove. Općenito gledano, geometrijske sredine koncentracija protutijela IgG specifičnih za serotip bile su niže u prijevremeno rođene dojenčadi nego u dojenčadi koja su rođena u terminu.

Geometrijske sredine titra protutijela OPA nakon serije cijepljenja dojenčadi bile su slične u prijevremeno rođene dojenčadi u usporedbi s dojenčadi koja su rođena u terminu osim za serotip 5, koji je bio niži u prijevremeno rođene dojenčadi. Geometrijske sredine titra protutijela OPA nakon cijepljenja male djece u odnosu na seriju cijepljenja dojenčadi bile su slične ili niže za 4 serotipa (4, 14, 18C i 19F) i statistički značajno više za 6 od 13 serotipova (1, 3, 5, 7F, 9V i 19A) u prijevremeno rođene dojenčadi u usporedbi s 10 od 13 serotipova (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A i 23F) u dojenčadi rođene u terminu.

Djeca (u dobi od 12 do 59 mjeseci) koja su dovršila cijepljenje Prevenarom (7-valentnim)

Nakon primjene jedne doze Prevenara 13 djeci (u dobi od 12 do 59 mjeseci) za koju se smatralo da su potpuno dovršila cijepljenje Prevenarom (7-valentnim) (primarna serija s 2 ili 3 doze i docjepljivanje), razine IgG u serumu postigle razinu od $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, a OPA titar $\geq 1:8$ u najmanje 90% djece. Međutim, geometrijska sredina koncentracije IgG i OPA titra na 3 (serotipovi 1, 5 i 6A) od 6 dodatnih serotipova bila je niža od one u djece koja najmanje jedanput prethodno cijepljena Prevenarom 13. Klinička važnost tih nižih vrijednosti geometrijske sredine koncentracije i titra trenutno nije poznata.

Necijepljena djeca (u dobi od 12 mjeseci do 23 mjeseca)

Ispitivanja Prevenara (7-valentnog) u necijepljene djece (u dobi od 12 mjeseci do 23 mjeseca) pokazala su da je potrebno primijeniti 2 doze da se postignu serumske koncentracije IgG na 6B i 23F slične onima koje izazove serija od 3 doze u dojenčadi.

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 17 godina

U otvorenom ispitivanju 592 zdrave djece i adolescenata uključujući one s astmom (17,4 %) koji su vjerojatno bili predodređeni za pneumokoknu infekciju, Prevenar 13 je aktivirao imunološki odgovor na svih 13 serotipova. Jedna doza Prevenara 13 je dana djeci u dobi od 5 do 10 godina koja su prethodno cijepljena najmanje jednom dozom Prevenara, te djeci i adolescentima u dobi od 10 do 17 godina koja nikada nisu primila pneumokokno cjepivo.

I kod djece u dobi od 5 do 10 godina i djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina, imunološki odgovor na Prevenar 13 je bio neinferioran u odnosu na Prevenar za 7 zajedničkih serotipova i na Prevenar 13 za 6 dodatnih serotipova u usporedbi s imunološkim odgovorom nakon četvrte doze kod dojenčadi i djece cijepljene u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci sukladno mjerenju serumskog IgG.

Kod djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina starosti OPA geometrijske sredine titra (GMT) su 1 mjesec nakon cijepljenja bili neinferiorni u odnosu na OPA GMT-ove u dobnoj skupini od 5 do 10 godina starosti za 12 od 13 serotipova (osim serotipa 3).

Imunološki odgovor nakon supkutane primjene

Supkutana primjena Prevenara 13 bila je procijenjena u nekomparativnom ispitivanju u 185 zdrave dojenčadi i djece u Japanu koja su primila 4 doze u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci. Ispitivanje je pokazalo da su sigurnost i imunogenost općenito bile usporedive s opažanjima u ispitivanjima intramuskularne primjene.

Učinkovitost Prevenara 13

Invazivna pneumokokna bolest

Javno zdravstvo Engleske (engl. *Public Health England*) objavilo je podatke koji pokazuju da je četiri godine nakon uvođenja Prevenara u primarnoj seriji za novorođenčad od dvije doze uz docjepljivanje jednom dozom, u drugoj godini života s 94%-tnom procijepljenošću u Engleskoj i Walesu zabilježeno

98%-tno (95% CI 95; 99) smanjenje bolesti koju uzrokuje 7 serotipova iz cjepiva. Posljedično, četiri godine nakon prelaska na Prevenar 13 dodatno smanjenje pojavnosti invazivne pneumokokne bolesti zbog 7 serotipova u Prevenaru bilo je od 76% u djece mlađe od 2 godine do 91% u djece od 5 do 14 godina. Smanjenja vezana za specifične serotipove za svaki od 5 dodatnih serotipova u Prevenaru 13 (nisu zabilježeni slučajevi za serotip 5 invazivne pneumokokne bolesti) po dobnim skupinama prikazani su u tablici 2 u rasponu od 68% (serotip 3) do 100% (serotip 6A) za djecu mlađu od 5 godina. Značajno smanjenje pojavnosti također je primijećeno u starijim dobnim skupinama koja nisu cijepljena Prevenarom 13 (neizravan učinak).

Tablica 2: Broj slučajeva po specifičnim serotipovima i smanjenja pojavnosti invazivne pneumokokne bolesti u 2013./14. u usporedbi s 2008./09.-2009./10. (2008./10.) po dobi u Engleskoj i Walesu									
	<5 godina			5 do 64 godina			≥65 godina		
	2008.- 10 [§]	2013./ 14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)	2008.- 10 [§]	2013. /14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)	2008.- 10 [§]	2013. /14 [§]	% smanjenje pojavnosti (95% CI*)
Dodatni serotipovi pokriveni Prevenarom 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%)**
[§] Ispravljeno prema udjelu serotipiziranih uzoraka, podacima o dobi koji nedostaju, denominatoru u usporedbi s 2009./10. i prema trendu u ukupnoj invazivnoj pneumokoknoj bolesti do 2009./10. (nakon čega više nije primijenjen ispravak trenda). * 95% CI uvećan Poissonovim intervalom temeljenim na prekomjernoj disperziji 2,1 promatranoj modeliranjem 2000-06 prije Prevenara svih podataka o invazivnoj pneumokoknoj bolesti. ** p<0,005 koji pokriva 6A, pri čemu je p=0,002									

Upala srednjeg uha

U objavljenom ispitivanju koje je provedeno u Izraelu primjenjujući primarne serije od 2 doze uz docjepljivanje jednom dozom u drugoj godini života, učinak Prevenara 13 na upalu srednjeg uha dokumentiran je u populaciji na temelju sustava promatranja na kultiviranju timpanocenteze iz tekućine srednjeg uha u izraelske djece mlađe od 2 godine starosti sa upalom srednjeg uha.

Nakon uvođenja Prevenara i potom Prevenara 13 došlo je do smanjenja pojavnosti od 2,1 do 0,1 slučajeva na 1000 ispitivane djece (95%) za serotipove Prevenara i serotip 6A te smanjenja pojavnosti od 0,9 do 0,1 slučajeva na 1000 djece (89%) za dodatne serotipove 1, 3, 5, 7F i 19A u Prevenaru 13. Godišnja učestalost pneumokokne incidencije upale srednjeg uha smanjila se s 9,6 na 2,1 slučaja na 1000 djece (78%) između srpnja 2004. god. (prije uvođenja Prevenara) i lipnja 2013. god. (nakon uvođenja Prevenara 13).

Upala pluća

U multicentričnom opservacijskom ispitivanju u Francuskoj u kojem su uspoređivana razdoblja prije i nakon prijelaza s Prevenara na Prevenar 13 došlo je do 16%-tnog (2060 do 1725 slučajeva) smanjenja svih izvanbolničkih slučajeva upale pluća u hitnim službama u djece dobi od 1 mjeseca do 15 godina. Smanjenja su bila 53% (167 do 79 slučajeva) ($p < 0,001$) za izvanbolničke slučajeve upale pluća s pleuralnom efuzijom i 63% (64 do 24 slučajeva) ($p < 0,001$) za mikrobiološki potvrđene slučajeve pneumokoknih izvanbolničkih slučajeva upala pluća. U drugoj godini nakon uvođenja Prevenara 13 ukupni broj izvanbolničkih slučajeva upala pluća zbog 6 dodanih serotipova u cjepivu u Prevenaru 13 smanjeno je od 27 do 7 izolata (74%) .

Smanjenje slučajeva upale pluća bilo kojeg uzročnika bilo je naizražajnije u mlađim cijepljenim dobnim skupinama od 31,8% (757 do 516 slučajeva) u dobnj skupini < 2 godine i 16,6% (833 do 695 slučajeva) u dobnj skupini od 2 do 5 godina. Učestalost u starije, uglavnom necijepljene djece (> 5 godina) nije se mijenjala tijekom trajanja ispitivanja.

U aktivnom sustavu promatranja (2004. – 2013.) radi dokumentiranja utjecaja Prevenara i potom Prevenara 13 na izvanbolničke slučajeve upale pluća u djece mlađe od 5 godina u Južnom Izraelu upotrebom primarne serije od 2 doze uz docjepljivanje jednom dozom u drugoj godini života, došlo je do smanjenja od 68% (95% CI 73; 61) u izvanbolničkim posjetima i 32% (95% CI 39; 22) u hospitalizacijama radi izvanbolničkih slučajeva alveolarne upale pluća nakon uvođenja Prevenara 13 u usporedbi s razdobljem prije uvođenja Prevenara.

Učinak na nazofaringealno kliconoštvo

Kod djece sa simptomima akutne upale srednjeg uha u preglednoj studiji u Francuskoj procjenjivale su se promjene nazofaringalnog kliconoštva pneumokoknih serotipova nakon uvođenja Prevenara (7-valentnog) i nastavno Prevenara 13. Prevenar 13 je značajno smanjio nazofaringealno kliconoštvo 6 dodatnih serotipova (i serotipa 6C) u kombinaciji i individualno serotipova 6C, 7F, 19A u usporedbi s Prevenarom. Smanjenje kliconoštva je zabilježeno i za serotip 3 (2,5% naspram 1,1%; $p=0,1$). Nije zabilježeno kliconoštvo serotipova 1 i 5.

Učinak konjugiranog pneumokoknog cjepiva na nazofaringealno kliconoštvo je bio proučavan u randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju u kojem su dojenčad i djeca primila Prevenar 13 ili Prevenar (7-valentni) u dobi od 2, 4, 6 ili 12 mjeseci u Izraelu. Prevenar 13 je značajno smanjio novoidentificirano nazofaringealno kliconoštvo 6 dodatnih serotipova (i serotipa 6C) u kombinaciji i pojedinačno serotipova 1, 6A, 6C, 7F, 19A u usporedbi s Prevenarom. Kod serotipa 3 nije primijećeno smanjenje, a kod serotipa 5 nije bilo moguće procijeniti učinak uslijed prerijetke kolonizacije. Kod 6 od preostalih 7 zajedničkih serotipova primijećene su slične stope nazofaringealnog kliconoštva kod obje vakcinarske skupine; kod serotipa 19F primijećeno je značajno smanjenje.

U ovom ispitivanju, smanjenje serotipova *S. pneumoniae* 19A, 19F i 6A nije suspektno prema broju zabilježenih antibiotika. Smanjenje između 34% i 62% ovisilo je o serotipu i antibiotiku.

Djelotvornost zaštite Prevenarom (7-valentno cjepivo) u dojenčadi i djece

Djelotvornost 7-valentnog Prevenara bila je procijenjena u dva velika ispitivanja – ispitivanju Northern California Kaiser Permanente (NCKP) i finskom ispitivanju upale srednjeg uha (engl. *the Finnish Otitis Media study* - FinOM). Oba su ispitivanja bila randomizirana, dvostruko slijepa s aktivnom kontrolom. Dojenčad je bila randomizacijom raspodijeljena u skupinu koja je primila Prevenar i skupinu koja je primila kontrolno cjepivo (NCKP: cjepivo protiv meningitisa seroskupine C

konjugirano na CRM [MnCC]; FinOM: cjepivo protiv hepatitisa B) u seriji od četiri doze u dobi od 2, 4, 6 i 12-15 mjeseci. Rezultati ovih ispitivanja u pogledu djelotvornosti (protiv invazivne pneumokokne bolesti, upale pluća i akutne upale srednjeg uha) prikazani su niže (tablica 3).

Tablica 3: Sažeti prikaz djelotvornosti 7-valentnog cjepiva Prevenar¹			
Test	N	VE²	95% CI
NCKP: Invazivna pneumokokna bolest izazvana serotipom u cjepivu ³	30 258	97%	85, 100
NCKP: klinička upala pluća s promjenama na RTG-u pluća	23 746	35%	4, 56
NCKP: akutni otitis media (AOM) ⁴	23 746		
Ukupno epizoda		7%	4, 10
rekurentni AOM (3 epizode u 6 mjeseci ili 4 epizode u 1 godini)		9%	3, 15
rekurentni AOM (5 epizoda u 6 mjeseci ili 6 epizoda u 1 godini)		23%	7, 36
timpanostomija s postavljanjem cjevčice		20%	2, 35
FinOM: AOM	1662		
Ukupno epizoda		6%	-4, 16
svi pneumokokni AOM		34%	21, 45
AOM uzrokovan serotipom u cjepivu		57%	44, 67
¹ Prema protokolu			
² Djelotvornost cjepiva			
³ Od listopada 1995. do 20. travnja 1999. g.			
⁴ Od listopada 1995. do 30. travnja 1998. g.			

Učinkovitost Prevenara (7-valentnog)

Učinkovitost (izravni i neizravni učinak) 7-valentnog Prevenara protiv pneumokokne bolesti procijenjena je u programima imunizacije primarnom serijom cijepjenja dojenčadi s dvije i s tri doze i docijepjivanjem (tablica 4). Nakon široke primjene Prevenara, incidencija invazivne pneumokokne bolesti dosljedno je i znatno smanjena.

Pomoću probirne metode, procijenjena djelotvornost protiv određenog serotipa nakon dvije doze primijenjene djeci u dobi manjoj od 1 godine u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosila je 66 % (-29, 91 %) za serotip 6B i 100 % (25, 100 %) za serotip 23F.

Tablica 4: Sažeti prikaz učinkovitosti 7-valentnog Prevenara protiv invazivne pneumokokne bolesti			
Zemlja (godina uvođenja cjepiva)	Preporučeni raspored cijepjenja	Smanjenje bolesti, %	95% CI
Ujedinjeno Kraljevstvo (Engleska i Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 mjeseci	<u>Serotipovi cjepiva:</u> Dvije doze u dobi do 1 godine: 85%	49, 95%
S.A.D. (2000)	2, 4, 6, + 12-15 mjeseci		
Djeca < 5 godina ²		Serotipovi cjepiva: 98% Svi serotipovi: 77%	97, 99% 73, 79%
Osobe ≥ 65 godina ³		Serotipovi cjepiva: 76% Svi serotipovi: 38%	ND ND
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 mjeseci	Svi serotipovi: 73% <u>Serotipovi cjepiva:</u> Serija s 2 doze za dojenčad: 99% završeno cijepjenje: 100%	ND 92, 100% 82, 100%
¹ Djeca < 2 godine. Izračunata djelotvornost cjepiva završno s lipnjem 2008. g. (Broomeova metoda).			
² Podaci iz 2005. g.			
³ Podaci iz 2004. g.			
⁴ Djeca < 5 godina. Od siječnja 2005. do prosinca 2007. g. Potpuna učinkovitost za rutinski raspored cijepjenja 2+1 još nije dostupna.			

Akutna upala srednjeg uha

Nakon uvođenja Prevenara u nacionalni program cijepljenja, promatrana je njegova učinkovitost i protiv akutne upale srednjeg uha i upale pluća kad se davao prema rasporedu 3+1. U retrospektivnoj procjeni velike baze podataka američkog zdravstvenog osiguranja, broj posjeta liječniku zbog akutne upale srednjeg uha u djece mlađe od 2 godine bio je smanjen za 42,7 % (95 % CI, 42,4-43,1 %), a broj liječničkih recepata za akutnu upalu srednjeg uha za 41,9 %, u usporedbi s podacima prije odobrenja (2004. nasuprot 1997-99. godini). U sličnoj analizi, broj hospitalizacija zbog upale pluća svih uzroka bio je smanjen za 52,4 %, a ambulantnih posjeta za 41,1 %. Kod slučajeva koji su bili specifično utvrđeni kao pneumokokne upale pluća, opaženi broj hospitalizacija djece mlađe od 2 godine bio je smanjen za 57,6 %, a ambulantnih posjeta za 46,9 % u, u usporedbi s podacima prije odobrenja (2004. nasuprot 1997-99. godini). Iako se izravni uzročno-posljedični odnos ne može utvrditi na temelju ovakvih opažajnih ispitivanja, nalazi pokazuju da Prevenar igra važnu ulogu u smanjenju rasprostranjenosti bolesti sluznica (akutne upale srednjeg uha i upale pluća) u ciljnoj populaciji.

Ispitivanje djelotvornosti u odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina

Djelotvornost protiv CAP-a i IPD-a uzrokovanih pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu (engl. *vaccine-type*, VT) procijenjena je u velikom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults-CAPiTA*) u Nizozemskoj. 84 496 ispitanika u dobi od 65 i više godina dobilo je jednokratnu dozu cjepiva Prevenar 13 ili placebo u randomizaciji 1:1.

Ispitivanje CAPiTA uključivalo je dobrovoljce u dobi ≥ 65 godina čija se demografija i zdravstvene karakteristike mogu razlikovati od onih koji traže cjepivo.

Prva epizoda upale pluća koja je zahtjevala hospitalizaciju, potvrđene rendgenom prsnog koša, utvrđena je u otprilike 2% navedene populacije (n=1814 ispitanika), od kojih je 329 slučajeva potvrđeno kao pneumokokni CAP, a 182 slučajeva kao pneumokokni VT-CAP u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja i modificiranoj populaciji s namjerom liječenja (engl. *modified intent to treat*, mITT).

Djelotvornost je dokazana za mjere primarnog i sekundarnih ishoda u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja (tablica 5).

Tablica 5: Djelotvornost cjepiva (engl. <i>vaccine efficacy</i>, VE) za mjere primarnog i sekundarnih ishoda ispitivanja CAPiTA (u populaciji predviđenoj protokolom ispitivanja)					
Mjera ishoda djelotvornosti	Slučajevi			VE (%) (95,2% CI)	P- vrijednos t
	Ukupn o	Skupina cijepljena Prevenarom 13	Skupina cijepljena placebom		
<i>Mjera primarnog ishoda</i>					
Prva epizoda potvrđenog pneumokoknog VT-CAP-a	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Mjere sekundarnih ishoda</i>					
Prva epizoda potvrđenog NB/NI¹ CAP-a uzrokovanog pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Prva epizoda VT-IPD-a²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

¹NB/NI – nebakterijemijski/neinvazivni
²VT-IPD – invazivna pneumokokna bolest uzrokovana pneumokokom vrste koja je prisutna u cjepivu

Trajanje djelotvornosti zaštite protiv prve epizode pneumokoknog VT-CAP-a, NB/NI pneumokoknog VT-CAP-a i VT-IPD-a obuhvatilo je cijelo 4-godišnje ispitivanje.

Ispitivanje nije osmišljeno kako bi se pokazala djelotvornost u podskupinama, a broj ispitanika u dobi od ≥ 85 godina nije bio dovoljan kako bi se pokazala djelotvornost u toj dobnoj skupini.

Post-hoc analizom procijenjeni su sljedeći ishodi u javnom zdravstvu protiv kliničkog CAP-a (kako je definirano u ispitivanju CAPIITA i na temelju kliničkih nalaza neovisno o radiološkom infiltratu ili etiološkoj potvrdi): učinkovitost cjepiva, smanjenje stope incidencije i broj potrebnih cijepljenja (tablica 6).

Smanjenje stope incidencije, koje je ujedno poznato i kao incidencija bolesti koja se može spriječiti primjenom cjepiva, je broj slučajeva pojave bolesti koja se može spriječiti primjenom cjepiva na 100 000 osoba-godina promatranja.

U tablici 6 broj potrebnih cijepljenja je mjera koja određuje broj ljudi koje je potrebno cijepiti kako bi se spriječio jedan klinički slučaj CAP-a.

Tablica 6: Djelotvornost cjepiva (VE) protiv kliničkog CAP-a*							
	Epizode		Djelotvornost cjepiva ¹ % (95% CI) (jednostrana p-vrijednost)	Incidencija na 100 000 osoba-godina promatranja		Smanjenje stope incidencije ² (95% CI)	Broj potrebnih cijepljenja ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza svih epizoda	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analiza prve epizode	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Bolesnici s najmanje 2 sljedeća stanja: kašalj; gnojni iskašljaj, temperatura > 38 °C ili $< 36,1$ °C; upala pluća (auskultacijski nalaz); leukocitoza; vrijednost C-reaktivnog proteina > 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti; hipoksemija s parcijalnim tlakom kisika < 60 mm Hg prilikom udisanja sobnog zraka.
¹ Za izračun djelotvornosti cjepiva primijenjen je model Poissonove regresije s nasumičnim učincima.
² Na 100 000 osoba-godina promatranja. Smanjenje stope incidencije izračunava se kao incidencija u skupini cijepljenoj placebo umanjeno za incidenciju u skupini cijepljenoj cjepivom i bilo je matematički ekvivalentno umnošku djelotvornosti cjepiva i incidencije u skupini liječenoj placebo.
³ Na temelju 5-godišnjeg trajanja zaštite. Broj potrebnih cijepljenja nije stopa, već pokazuje broj spriječenih slučajeva na određeni broj cijepljenih osoba. Broj potrebnih cijepljenja ujedno obuhvaća trajanje ispitivanja ili trajanje zaštite i izračunava se kao broj 1 podijeljen s umnoškom smanjenja stope incidencije i trajanja zaštite (ili trajanja ispitivanja) $(=1/(\text{smanjenje stope incidencije} \times \text{trajanje}))$.

Ispitivanja imunogenosti u odraslih u dobi od ≥ 18 godina i starije osobe

U odraslih osoba nije utvrđena granična vrijednost koncentracije IgG vezivajućih protutijela specifičnih za serotip pneumokoknog polisaharida koja se povezuje sa zaštitom. Sva ključna klinička ispitivanja koristila su se testom serotipski specifične opsonizacije i fagocitoze (OPA) kao surogatom za procjenu moguće djelotvornosti protiv invazivne pneumokokne bolesti i upale pluća. Izračunata je geometrijska sredina titra (GMT) OPA mjerenih mjesec dana nakon svakog cijepljenja. OPA titri bili su izraženi kao recipročna vrijednost najvećeg razrjeđenja seruma koje smanjuje preživljenje pneumokoka za najmanje 50 %.

Ključna ispitivanja Prevenara 13 bila su ustrojena tako da pokažu neinferiornost odgovora funkcionalnih OPA protutijela protiv 13 serotipova i njihovu superiornost za neke serotipove u odnosu na 12 zajedničkih serotipova u odobrenom 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom cjepivu [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] mjesec dana nakon primjene cjepiva. Odgovor na serotip 6A, koji je jedinstven za Prevenar 13, bio je procijenjen na temelju dokazanog četverostrukog povećanja specifičnog OPA titra u odnosu na razinu prije imunizacije.

Pet kliničkih ispitivanja bilo je provedeno u Europi i SAD-u radi procjene imunogenosti Prevenara 13 u različitim dobnim skupinama u dobnom rasponu od 18 do 95 godina. Klinička ispitivanja Prevenara 13 trenutno nude podatke o imunogenosti u odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina, uključujući i one u dobi od 65 ili više godina, koji su 5 godina prije uključivanja u ispitivanje bili cijepljeni jednom ili s više doza 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva. Svako je ispitivanje uključilo zdrave odrasle i imunokompetentne odrasle ispitanike sa stabilnim osnovnim stanjem za koju se zna da predisponira pojedince za pneumokoknu infekciju (tj. kronična kardiovaskularna bolest, kronična bolest pluća uključujući astmu, bubrežni poremećaji i šećerna bolest, kronična bolest jetre uključujući alkoholnu bolest jetre) te odrasle s čimbenicima rizika, kao što su pušenje i pretjerano konzumiranje alkohola.

Imunogenost i sigurnost Prevenara 13 dokazana je u odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina, uključujući i one prethodno cijepljene pneumokoknim polisaharidnim cjepivom.

Odrasle osobe koje prethodno nisu bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom

U usporednom ispitivanju provedenom u odraslih u dobi od 60 do 64 godine, ispitanici su primili jednu dozu Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva. U istom je ispitivanju druga skupina odraslih u dobi od 50 do 59 godina i još jedna skupina odraslih ≥ 18 godina do 49 godina primila jednu dozu Prevenara 13.

Tablica 7 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara, 1 mjesec nakon primjene doze, u osoba u dobi od 60 do 64 godine koje su primile jednu dozu Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva i u osoba u dobi od 50 do 59 godina koje su dobile jednu dozu Prevenara 13.

Tablica 7: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine koje su primile Prevenar 13 ili 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPSV23) i onih u dobi od 50 do 59 godina koje su primile Prevenar 13 ^{a,b,c}							
	Prevenar 13 50-59- godišnjaci N=350-384	Prevenar 13 60-64- godišnjaci N=359-404	PPSV23 60-64- godišnjaci N=367-402	Prevenar 13 50-59 godišnjaci u odnosu na 60-64-godišnjake		Prevenar 13 u odnosu na PPSV23, 60-64-godišnjaci	
Serotip	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Za serotip 6A[†], koji je jedinstven za Prevenar 13, statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 2.

U odraslih u dobi od 60 do 64 godine, geometrijske sredine OPA titra na Prevenar 13 bile su neinferiorne geometrijskoj sredini OPA titra izazvanog 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom za dvanaest serotipova prisutnih u oba cjepiva. Za 9 se serotipova pokazalo da su OPA titri statistički značajno veći u osoba koje su primile Prevenar 13.

U odraslih osoba u dobi od 50 do 59 godina, geometrijske sredine OPA titara na svih 13 serotipova u Prevenaru 13 bile su neinferiorne odgovoru na Prevenar 13 u odraslih osoba u dobi od 60 do 64

godine. Za 9 serotipova, imunološki odgovor bio je povezan s dobi, jer su odrasli u dobi od 50 do 59 godina imali statistički značajno veće odgovore nego odrasli u dobi od 60 do 64 godine.

U svih odraslih osoba u dobi od 50 ili više godina koje su primile jednu dozu Prevenara 13, OPA titri na serotip 6A bili su značajno veći nego u odraslih osoba u dobi od 60 ili više godina koje su primile jednu dozu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva.

Godinu dana nakon cijepjenja Prevenarom 13, OPA titri opali su u odnosu na one mjesec dana nakon cijepjenja. Međutim, vrijednosti OPA titra za sve serotipove ostale su više od početnih.

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon Prevenara 13
Odrasle osobe u dobi od 50 do 59 godina koje prethodno nisu bile cijepjene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 45	20 do 1234
Odrasle osobe u dobi od 60 do 64 godina koje prethodno nisu bile cijepjene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 37	19 do 733

Tablica 8 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara, 1 mjesec nakon primjene jedne doze Prevenara 13 u osoba u dobi od 18 do 49 godina i u dobi od 60 do 64 godina.

Tablica 8: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina i u dobi od 60 do 64 godine koje su primile Prevenar 13^{a,b}				
Serotip	18-49-godišnjaci N=836-866	60-64-godišnjaci N=359-404	18-49-godišnjaci u odnosu na 60-64-godišnjake	
	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI) ^c
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Intervali pouzdanosti (CI) za omjer povratne su transformacije intervala pouzdanosti temeljenog na Studentovoj t distribuciji za geometrijsku sredinu razlike logaritama mjera.

U odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina, geometrijske sredine OPA titara na svih 13 serotipova u Prevenaru 13 bile su neinferiorne odgovoru na Prevenar 13 u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine.

Godinu dana nakon cijepjenja Prevenarom 13, OPA titri opali su u odnosu na one mjesec dana nakon cijepjenja. Međutim, vrijednosti OPA titra za sve serotipove ostale su više od početnih.

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon primjene Prevenara 13
Odrasle osobe u dobi od 18 do 49 godina koje prethodno nisu bile cijepjene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom	5 do 186	23 do 2948

Odrasli koji su prethodno bili cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjevivom Imunološki odgovor na Prevenar 13 izravno je uspoređen s imunološkim odgovorom na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjevivo u ispitivanju provedenom u odraslih u dobi ≥ 70 godina, koji su primili jednu dozu pneumokoknog polisaharidnog cjeviva najmanje 5 godina prije ispitivanog cijepljenja.

Tablica 9 uspoređuje geometrijske sredine OPA titara (OPA GMT, 1 mjesec nakon doze, u odraslih osoba cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjevivom u dobi ≥ 70 godina koje su dobile jednu dozu ili Prevenara 13 ili 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjeviva.

Tablica 9: Geometrijska sredina OPA titra u odraslih osoba u dobi ≥ 70 godina cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjevivom koje su dobile Prevenar 13 ili 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjevivo (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	OPA GMT Prevenara u odnosu na PPSV23	
Serotip	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

^a Neinferiornost je bila definirana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 0,5.
^b Statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 1.
^c Za serotip 6A[†], koji je jedinstven za Prevenar 13, statistički značajno veći odgovor bio je definiran kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veći od 2.

U odraslih cijepljenih pneumokoknim polisaharidnim cjevivom najmanje 5 godina prije kliničkog ispitivanja, geometrijske sredine OPA titara na Prevenar 13 bile su neinferiorne odgovorima na 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjevivo za 12 zajedničkih serotipova. Nadalje, u tom su ispitivanju bile dokazane statistički značajno veće geometrijske sredine OPA titara za 10 od 12 zajedničkih serotipova. Imunološki odgovor na serotip 6A bio je statistički značajno veći nakon cijepljenja Prevenarom 13 nego 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjevivom.

Godinu dana nakon cijepljenja Prevenarom 13 u odraslih osoba u dobi od 70 ili više godina koje su prethodno bile cijepljene 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjevivom najmanje 5 godina prije uključivanja u ispitivanje, OPA titri opali su u usporedbi s vrijednostima mjesec dana nakon cijepljenja. Međutim, OPA titri za sve serotipove ostali su viši od početnih vrijednosti:

	Početne razine OPA GMT	Razine OPA GMT godinu dana nakon primjene Prevenara 13
Odrasli ≥ 70 godina cijepljeni 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjevivom prije najmanje 5 godina	9 do 122	18 do 381

Imunološki odgovori u posebnim populacijama

Pojedinci s uvjetima opisanim u nastavku imaju povišeni rizik od pneumokokne bolesti. Klinički značaj razine antitijela izazvanih Prevenarom 13 u tim posebnim populacijama nije poznat.

Bolest srpastih stanica

Otvoreno ispitivanje jedne skupine s 2 doze cjepiva Prevenar 13 koje se davalo u razmaku od 6 mjeseci provedeno je u Francuskoj, Italiji, Ujedinjenom Kraljevstvu, SAD-u, Libanonu, Egiptu i Saudijskoj Arabiji na 158 djece i adolescenata u dobi ≥ 6 do < 18 godina s bolesti srpastih stanica koja su prethodno cijepljeni s jednom ili više doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka najmanje 6 mjeseci prije uključivanja. Nakon prvog cijepljenja Prevenar 13 potaknuo je razine protutijela mjerene i s geometrijskim sredinama koncentracija protutijela IgG i geometrijskim sredinama titrova protutijela OPA koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepljenja. Nakon druge doze imunološki odgovori bili su usporedivi s onima nakon prve doze. Godinu dana nakon druge doze razine antitijela mjerene geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara OPA protutijela bile su više od razina prije prve doze Prevenara 13, osim za geometrijske sredine koncentracija IgG protutijela za serotipove 3 i 5 koji su bili brojčano slični.

Dodatni podaci o imunogenosti Prevenara (7-valentnog): djeca s bolesti srpastih stanica

Imunogenost Prevenara ispitana je u multicentričnom, otvorenom ispitivanju u 49 dojenčadi s anemijom srpastih stanica. Djeca su bila cijepljena Prevenarom (3 doze u razmaku od mjesec dana od 2. mjeseca života), a od njih je 46 primilo i 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u dobi od 15-18 mjeseci. Nakon primarne imunizacije, 95,6 % ispitanika imalo je razine protutijela od najmanje 0,35 $\mu\text{g/ml}$ protiv svih sedam serotipova koji se nalaze u Prevenaru. Opaženo je značajno povišenje koncentracije protutijela protiv svih sedam serotipova nakon cijepljenja polisaharidnim cjepivom, što ukazuje na to da je uspostavljena dobra imunološka memorija.

HIV infekcija

Djeca i odrasli koji nisu prethodno cijepljeni cjepivom protiv pneumokoka

HIV-om zaražena djeca i odrasli u kojih su opažene vrijednosti $\text{CD4} \geq 200$ stanica/ μl (srednja vrijednost 717,0 stanica/ μl), virusno opterećenje $< 50\,000$ kopija/ml (srednja vrijednost 2090,0 kopija/ml), bez bolesti povezanih s aktivnom SIDA-om te koji nisu prethodno cijepljeni protiv pneumokoka primili su tri doze Prevenara 13. Naknadno je, prema općim preporukama, primijenjena jedna doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka. Cjepiva su primjenjivana u jednomjesečnim intervalima. Imunološki su odgovori procijenjeni kod 259-270 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti približno mjesec dana nakon svake doze cjepiva. Prevenar 13 je nakon prve doze potaknuo razine protutijela mjenjenih geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara OPA protutijela koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepljenja. Imunološki su odgovori nakon druge i treće doze Prevenara 13 bili slični onima nakon prve doze ili viši od njih.

Odrasli koji su prethodno cijepljeni 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka

HIV-om zaraženi odrasli u dobi ≥ 18 godina u kojih su opažene vrijednosti $\text{CD4} \geq 200$ stanica/ μl (srednja vrijednost 609,1 stanica/ μl) i virusno opterećenje $< 50\,000$ kopija/ml (srednja vrijednost 330,6 kopija/ml) te bez bolesti povezanih s aktivnom SIDA-om koji su prethodno cijepljeni s 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka koje se primjenjivalo najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Ispitanici su primili 3 doze cjepiva Prevenar 13 prilikom uključivanja, 6 mjeseci te 12 mjeseci nakon prve doze cjepiva Prevenar 13. Imunološki odgovori procijenjeni su kod 231-255 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti, približno mjesec dana nakon svake doze Prevenara 13. Nakon cijepljenja prvom dozom, Prevenar 13 potaknuo je razine protutijela mjerene i geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela i geometrijskim sredinama titara protutijela OPA koje su bile statistički značajno više u usporedbi s razinama prije cijepljenja. Nakon druge doze i treće doze cjepiva Prevenar 13, imunološki odgovori bili su usporedivi s onima nakon prve doze ili viši od njih. U ispitivanju je 162 ispitanika dobilo jednu prethodnu dozu 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva, 143 ispitanika je dobilo dvije prethodne doze i 26 ispitanika je dobilo više od dvije prethodne doze 23-valentnog polisaharidnog cjepiva. Ispitanici koji su primili dvije ili više prethodne doze 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka pokazali su sličan imunološki odgovor u usporedbi s ispitanicima koji su primili jednu prethodnu dozu.

Presadene hematopoetske matične stanice

Djeca i odrasle osobe s alogenim presađenim hematopoetskim matičnim stanicama u dobi od dvije ili više godina s potpunom hematološkom remisijom podležeće bolesti ili s vrlo dobrom djelomičnom remisijom u slučaju limfoma i mijeloma primali su tri doze Prevenara 13 s intervalima između doza od najmanje mjesec dana. Prva je doza primijenjena tri do šest mjeseci nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Četvrta doza (docjepljivanje) Prevenara 13 primijenjena je 6 mjeseci nakon treće doze. Jedna doza 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka primijenjena je, prema općim preporukama, mjesec dana nakon četvrte doze Prevenara 13. Imunološki odgovori mjereni geometrijskim sredinama koncentracija IgG protutijela procijenjeni su kod 168-211 ispitanika kod kojih se on mogao ocijeniti, približno mjesec dana nakon cijepljenja. Prevenar 13 potaknuo je povišene razine protutijela nakon svake doze Prevenara 13. Imunološki odgovori nakon četvrte doze Prevenara 13 bili su značajno viši za sve serotipove u usporedbi s odgovorima nakon treće doze. Funkcionalni titri protutijela (OPA titri) nisu mjereni tijekom ovog ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid,
sukcinatna kiselina,
polisorbat 80,
2-fenoksietanol
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prve uporabe:

Nakon otvaranja, lijek se može pohraniti tijekom najviše 28 dana na temperaturi od 2 do 8 °C. Ostalo vrijeme i uvjeti pohrane tijekom primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml (4 x 0,5 protutijelml doze) suspenzije za injekcije u spremniku (staklo tipa I) sa sivim čepom od klorobutilne gume koja ne sadrži lateks, zabrtvljena aluminijskim „flip-off” prstenom i polipropilenskim „flip-off” zatvaračem.

Veličine pakiranja od 1, 5, 10, 25 i 50.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom čuvanja može se primijetiti bijeli talog i bistri supernatant. Ovi znakovi ne ukazuju na kvarenje.

Cjepivo treba dobro protresti kako bi se dobila homogena bijela suspenzija te ga prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i/ili nije promijenilo fizikalne osobine. Nemojte primijeniti cjepivo ako sadržaj izgleda drugačije.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. prosinca 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irska

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114 Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratoriji ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA**

Pakiranje od 1, 10 i 50 napunjenih štrcaljki, s ili bez igle – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju
cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadrži 2,2 µg polisaharida serotipa 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F i 4,4 µg serotipa 6B konjugiranih na CRM₁₉₇ proteinski nosač, adsorbirani na aluminijev fosfat. 1 doza (0,5 ml) sadrži 0,125 mg aluminija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, sukcinatna kiselina, polisorbat 80 i voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekcije

1 jednodozna napunjena štrcaljka (0,5 ml) sa zasebno priloženom iglom

1 jednodozna napunjena štrcaljka (0,5 ml) bez igle

10 jednodoznih napunjenih štrcaljki (0,5 ml) sa zasebno priloženim iglama

10 jednodoznih napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igle

50 jednodoznih napunjenih štrcaljki (0,5 ml) sa zasebno priloženim iglama

50 jednodoznih napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igle

5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.

Prije primjene dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Prevenar 13 je stabilan četiri dana pri temperaturi do 25°C. Pri isteku ovog perioda Prevenar 13 treba primijeniti ili odložiti u otpad.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/590/002 – pakiranje od 1 sa zasebno priloženom iglom
EU/1/09/590/001 – pakiranje od 1 bez igle
EU/1/09/590/004 – pakiranje od 10 sa zasebno priloženim iglama
EU/1/09/590/003 – pakiranje od 10 bez igle
EU/1/09/590/006 – pakiranje od 50 sa zasebno priloženim iglama
EU/1/09/590/005 – pakiranje od 50 bez igle

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene dobro protresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO MASI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA**

1, 5, 10, 25, 50 jednodoznih bočica

1. NAZIV LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju u jednodoznoj bočici
cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadrži 2,2 µg polisaharida serotipa 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F i 4,4 µg serotipa 6B konjugiranih na CRM₁₉₇ proteinski nosač, adsorbirani na aluminijev fosfat. 1 doza (0,5 ml) sadrži 0,125 mg aluminija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, sukcinatna kiselina, polisorbat 80 i voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju

1 jednodozna (0,5 ml) bočica

5 jednodoznih (0,5 ml) bočica

10 jednodoznih (0,5 ml) bočica

25 jednodoznih (0,5 ml) bočica

50 jednodoznih (0,5 ml) bočica

5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.

Prije primjene dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/590/007 – pakiranje s 1 bočicom
EU/1/09/590/008 – pakiranje s 5 bočica
EU/1/09/590/009 – pakiranje s 10 bočica
EU/1/09/590/010 – pakiranje s 25 bočica
EU/1/09/590/011 – pakiranje s 50 bočica

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica jednodozne bočice

1. NAZIV LIJEKA I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju u jednodoznoj bočici
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene dobro protresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO MASI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1, 5, 10, 25, 50 višedoznih spremnika

1. NAZIV LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku
cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadrži 2,2 µg polisaharida serotipa 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F i 4,4 µg serotipa 6B konjugiranih na CRM₁₉₇ proteinski nosač, adsorbirani na aluminijev fosfat. 1 doza (0,5 ml) sadrži 0,125 mg aluminija .

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, sukcinatna kiselina, polisorbat 80, 2-fenoksietanol i voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku

1 višedozni spremnik (4 x 0,5 ml doze)

5 višedoznih spremnika (4 x 0,5 ml doze po spremniku)

10 višedoznih spremnika (4 x 0,5 ml doze po spremniku)

25 višedoznih spremnika (4 x 0,5 ml doze po spremniku)

50 višedoznih spremnika (4 x 0,5 ml doze po spremniku)

5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.

Prije primjene dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Nakon prve primjene lijek se može pohraniti u hladnjaku tijekom najviše 28 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/590/012 – pakiranje s 1 višedoznim spremnikom

EU/1/09/590/013 – pakiranje s 5 višedoznih spremnika

EU/1/09/590/014 – pakiranje s 10 višedoznih spremnika

EU/1/09/590/015 – pakiranje s 25 višedoznih spremnika

EU/1/09/590/016 – pakiranje s 50 višedoznih spremnika

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica višedoznog spremnika

1. NAZIV LIJEKA I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Prevenar 13 suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene dobro protresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO MASI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

4 x 0,5 ml doze

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Prevenar 13 suspenzija za injekciju

cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prevenar 13 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Prevenar 13
3. Kako se daje Prevenar 13
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prevenar 13
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prevenar 13 i za što se koristi

Prevenar 13 je pneumokokno cjepivo koje se daje:

- **Djeci u dobi od 6 tjedana do 17 godina** da ih pomogne zaštititi od bolesti kao što su: meningitis (upala moždanih ovojnica), sepsa ili bakterijemija (bakterije u krvotoku), pneumonija (upala pluća) i infekcije uha.
- **Odraslima u dobi od 18 ili više godina** da ih pomogne zaštititi od bolesti kao što su: upala pluća (infekcija pluća), sepsa ili bakterijemija (bakterije u krvotoku) i meningitis (upala moždanih ovojnica),

koje uzrokuje 13 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 pruža zaštitu protiv 13 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* i zamjenjuje Prevenar, koji je pružao zaštitu protiv 7 tipova te bakterije.

Cjepivo djeluje tako što pomaže tijelu da stvori vlastita protutijela, koja Vas ili Vaše dijete štite od tih bolesti.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Prevenar 13

Nemojte primjenjivati Prevenar 13

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na djelatne tvari, bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili bilo koje drugo cjepivo koje sadrži toksoid difterije.
- ako Vi ili Vaše dijete imate tešku infekciju s visokom tjelesnom temperaturom (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vas ili Vaše dijete, onda će cijepljenje biti odgođeno dok se stanje ne poboljša. Lakša infekcija, kao što je prehlada, ne bi trebala predstavljati problem. Međutim, prvo o tome razgovarajte s Vašim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako Vi ili Vaše dijete:

- imate ili ste imali neke zdravstvene probleme nakon bilo koje doze Prevenara ili Prevenara 13, kao što su alergijska reakcija ili tegobe s disanjem.
- imate poremećaj krvarenja ili Vam lako nastaju modrice.
- imate oslabljeni imunološki sustav (kao kod HIV-infekcije), možda nećete imati potpunu korist od cijepljenja Prevenarom 13.
- ako ste imali napadaje jer će u tom slučaju možda biti potrebno primijeniti lijekove za snižavanje vrućice prije primjene Prevenara 13. Ako Vaše dijete prestane reagirati ili ima napadaje nakon cijepljenja, molimo odmah kontaktirajte Vašeg liječnika. Pogledajte također dio 4.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako je Vaše dijete rođeno prerano (u 28. ili prije 28. tjedna trudnoće) jer dva do tri dana poslije cijepljenja stanke između udisaja mogu biti dulje no obično. Pogledajte također dio 4.

Kao ni kod drugih cjepiva, niti Prevenar 13 neće u potpunosti zaštititi sve cijepljene osobe.

Prevenar 13 zaštitit će djecu samo od onih infekcija uha koje su uzrokovane tipovima bakterije *Streptococcus pneumoniae* protiv kojih je to cjepivo i napravljeno. Cjepivo neće zaštititi od drugih infektivnih uzročnika koji mogu uzrokovati infekcije uha.

Drugi lijekovi/cjepiva i Prevenar 13

Liječnik Vam može savjetovati da svom djetetu date paracetamol ili neki drugi lijek za snižavanje vrućice prije nego što primi Prevenar 13. Tako će se smanjiti neke nuspojave Prevenara 13.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prevenar 13 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Prevenar 13 sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Prevenar 13

Liječnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam preporučenu dozu (0,5 ml) cjepiva u mišić na ruci ili Vašem djetetu u mišić na ruci ili nozi.

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci

Obično će Vaše dijete primiti početni niz od tri injekcije cjepiva, a nakon toga dozu za docijepljivanje.

- Prva se injekcija može dati u dobi nakon šest tjedana.
- Injekcije će se davati u razmaku od najmanje mjesec dana.
- Četvrta injekcija (docjepljivanje) dat će se u dobi između 11 i 15 mjeseci.
- Reći će Vam kad trebate dovesti dijete na sljedeću injekciju.

Ovisno o službenim preporukama u Vašoj zemlji, liječnik može primijeniti i alternativni raspored cijepljenja. Za dodatne informacije obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Prijevremeno rođena dojenčad

Vaše dijete će primiti početnu seriju cijepljenja od tri injekcije. Prva injekcija može se dati već u 6. tjednu života uz barem mjesec dana razmaka između dvije doze. U dobi između 11 i 15 mjeseci Vaše će dijete primiti četvrtu injekciju (docjepljivanje).

Necijepljena dojenčad, djeca i adolescenti u dobi iznad 7 mjeseci

Dojenčad u dobi od **7 do 11 mjeseci** treba primiti dvije injekcije. Injekcije će se dati u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Treća injekcija daje se u drugoj godini života.

Djeca u dobi od **12 do 23 mjeseca** trebaju primiti dvije injekcije. Injekcije će se dati u razmaku od najmanje dva mjeseca.

Djeca u dobi od **2 do 17 godina** trebaju primiti jednu injekciju.

Dojenčad, djeca i adolescenti prethodno cijepljeni Prevenarom

Dojenčad i djeca koja su prethodno cijepljena Prevenarom mogu dovršiti seriju cijepljenja i Prevenarom 13.

Vaš liječnik ili medicinska sestra preporučit će koliko je injekcija Prevenara 13 potrebno u djece u dobi od **1 do 5 godina** prethodno cijepljene Prevenarom.

Djeca i adolescenti od **6 do 17 godina** starosti trebaju primiti jednu injekciju.

Važno je da se pridržavate uputa liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre, tako da Vaše dijete primi sve injekcije cjepiva.

Ako zaboravite doći na cijepljenje u dogovoreno vrijeme, potražite savjet liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Odrasli

Odrasli trebaju primiti jednu injekciju.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste prije dobili pneumokokno cjepivo.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom Prevenara 13, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Posebne populacije

Pojedinci koji mogu biti pod povećanim rizikom od pneumokokne infekcije (poput onih s bolestima srpastih stanica ili infekcije HIV-om), uključujući one koji su prethodno cijepljeni s 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka, mogu primiti barem jednu dozu cjepiva Prevenar 13.

Osobe s presađenim krvotvornim matičnim stanicama mogu primiti tri injekcije. Prva se primjenjuje

tri do šest mjeseci nakon presađivanja, a sljedeće u intervalu od najmanje jednog mjeseca između doza. Četvrta injekcija (docjepljivanje) preporučuje se šest mjeseci nakon treće doze.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, Prevenar 13 može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave uključuju one koje su zabilježene za Prevenar 13 u dojenčadi i djece (od 6 tjedana do 5 godina starosti):

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit
- vrućica; razdražljivost; bol, osjetljivost na dodir, crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu primjene cjepiva; omamljenost; nemiran san
- crvenilo, otvrdnuće, oticanje na mjestu primjene cjepiva od 2,5 cm do 7,0 cm (nakon doze docjepljivanja i u starije djece [od 2 do 5 godina])

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- povraćanje; proljev
- vrućica viša od 39°C; osjetljivost na mjestu primjene cjepiva koja ometa kretanje, crvenilo, otvrdnuće, otekuće na mjestu primjene cjepiva veličine 2,5 cm do 7 cm (nakon početnog niza injekcija)
- osip

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 doza cjepiva) su:

- napadaji (ili konvulzije), uključujući i one prouzročene povišenom tjelesnom temperaturom
- koprivnjača (urtikarija ili osip sličan urtikariji)
- crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu cijepjenja veće od 7 cm; plakanje

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 doza cjepiva) su:

- kolaps ili stanje nalik šoku (hipotono-hiporesponzivna epizoda)
- alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti), uključujući otečenost lica i/ili usana, otežano disanje

Sljedeće nuspojave su bile prijavljene za Prevenar 13 kod djece i adolescenata (od 6 do 17 godina starosti):

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit
- razdražljivost; bol, osjetljivost, crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu primjene cjepiva; omamljenost; nemiran san; osjetljivost na mjestu primjene cjepiva koja ometa kretanje

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- glavobolje
- povraćanje; proljev
- osip, koprivnjača (urtikarija ili osip sličan urtikariji)
- vrućica

Djeca i adolescenti s HIV infekcijom, bolesti srpastih stanica ili presađenim krvotvornim matičnim stanicama imali su slične nuspojave, međutim učestalosti glavobolje, povraćanja, proljeva, vrućice, umora, bolova u zglobovima i mišićima bile su vrlo često.

U znatno prerano rođene djece (rođene u 28. ili prije 28. tjedna trudnoće), tijekom 2-3 dana poslije cijepljenja stanke između udara mogu biti dulje od normalnih.

Sljedeće nuspojave uključuju one zabilježene za Prevenar 13 u odraslih:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit; glavobolje; proljev; povraćanje (u dobi od 18 do 49 godina)
- zimica; umor; osip; bol, crvenilo, otečenost, otvrdnuće ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije koja ometa kretnje ruke (jaka bol ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije u onih u dobi od 18 do 39 godina i jako ograničenje mogućnosti pokreta ruke u onih u dobi od 18 do 39 godina)
- pogoršanje ili pojava boli u zglobovima, pogoršanje ili pojava boli u mišićima
- vrućica (u dobi od 18 do 29 godina)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- povraćanje (u dobi od 50 i više godina); vrućica (u dobi od 30 i više godina)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 doza cjepiva) su:

- mučnina
- alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti), uključujući otečenost lica i/ili usana, otežano disanje
- povećani limfni čvorovi ili žlijezde (limfadenopatija) u blizini mjesta primjene injekcije, na primjer, u pazuhu

Odrasle osobe s HIV infekcijom imale su slične nuspojave, no učestalosti su bile vrlo često za vrućicu, povraćanje, a često za mučninu.

Odrasle osobe s presađenim krvotvornim matičnim stanicama imale su slične nuspojave, međutim učestalosti za vrućicu i povraćanje bile su vrlo često.

Sljedeće dodatne nuspojave opažene su s Prevenarom 13 nakon stavljanja cjepiva u promet:

- teška alergijska reakcija uključujući šok (kardiovaskularni kolaps); angioedem (otečenost usana, lica ili grla)
- koprivnjača (urtikarija), crvenilo i nadraženost (dermatitis) te svrbež (pruritus) na mjestu cijepljenja; naleti crvenila
- povećani limfni čvorovi ili žlijezde (limfadenopatija) u blizini mjesta cijepljenja, na primjer, u pazuhu ili preponama
- osip s crvenim mrljama koje svrbe (multiformni eritem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prevenar 13

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Prevenar 13 je stabilan četiri dana pri temperaturi do 25°C. Pri isteku ovog perioda Prevenar 13 treba primijeniti ili odložiti u otpad. Ovi podaci služe kao uputa zdravstvenim radnicima u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prevenar 13 sadrži

Djelatne tvari su polisaharidi konjugirani na CRM₁₉₇ koji se sastoje od:

- 2,2 µg polisaharida za serotipove 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F
- 4,4 µg polisaharida za serotip 6B

Jedna doza (0,5 ml) sadrži otprilike 32 µg proteinskog nosača CRM₁₉₇, adsorbiranog na aluminijev fosfat (0,125 mg aluminija).

Drugi sastojci su natrijev klorid, sukcinatna kiselina, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

Kako Prevenar 13 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela suspenzija za injekciju, u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (0,5 ml). Veličine pakiranja od 1, 10 i 50, s ili bez igala. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

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

Česká Republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná
zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom čuvanja može se stvoriti bijeli talog i bistri supernatant. Ovi znakovi ne ukazuju na kvarenje.

Vizualno pregledajte cjepivo da ne sadrži strane čestice i/ili da nije promijenilo fizički izgled; u tom slučaju nemojte primijeniti cjepivo.

Prije istiskivanja zraka iz štrcaljke dobro protresite da se dobije homogena bijela suspenzija.

Primijenite cijelu dozu.

Prevenar 13 je samo za intramuskularnu primjenu. Nemojte ga primijeniti intravaskularno.

Prevenar 13 ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

Prevenar 13 se može dati istodobno s drugim cjepivima za djecu; u tom slučaju potrebno je odabrati različita mjesta primjene.

Prevenar 13 može se dati odraslima u dobi od 50 ili više godina istodobno kad i trovalentno ili četverovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Prevenar 13 suspenzija za injekciju u jednodoznoj bočici cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prevenar 13 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Prevenar 13
3. Kako se daje Prevenar 13
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prevenar 13
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prevenar 13 i za što se koristi

Prevenar 13 je pneumokokno cjepivo koje se daje:

- **Djeci u dobi od 6 tjedana do 17 godina** da ih pomogne zaštititi od bolesti kao što su: meningitis (upala moždanih ovojnica), sepsa ili bakterijemija (bakterije u krvotoku), pneumonija (upala pluća) i infekcije uha.
- **Odraslima u dobi od 18 ili više godina** da ih pomogne zaštititi od bolesti kao što su: upala pluća (infekcija pluća), sepsa ili bakterijemija (bakterije u krvotoku) i meningitis (upala moždanih ovojnica),

koje uzrokuju 13 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 pruža zaštitu protiv 13 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* i zamjenjuje Prevenar koji je pružao zaštitu protiv 7 tipova te bakterije.

Cjepivo djeluje tako što pomaže tijelu da stvori vlastita protutijela, koja Vas ili Vaše dijete štite od tih bolesti.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Prevenar 13

Nemojte primjenjivati Prevenar 13

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na djelatne tvari, bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili bilo koje drugo cjepivo koje sadrži toksoid difterije.
- ako Vi ili Vaše dijete imate tešku infekciju s visokom tjelesnom temperaturom (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vas ili Vaše dijete, onda će cijepljenje biti odgođeno dok se stanje ne poboljša. Lakša infekcija, kao što je prehlada, ne bi trebala predstavljati problem. Međutim, prvo o tome razgovarajte s Vašim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako Vi ili Vaše dijete:

- imate ili ste imali neke zdravstvene probleme nakon bilo koje doze Prevenara ili Prevenara 13, kao što su alergijska reakcija ili tegobe s disanjem.
- imate poremećaj krvarenja ili Vam lako nastaju modrice.
- imate oslabljeni imunološki sustav (kao kod HIV-infekcije), možda nećete imati potpunu korist od cijepljenja Prevenarom 13.
- ako ste imali napadaje jer će u tom slučaju možda biti potrebno primijeniti lijekove za snižavanje vrućice prije primjene Prevenara 13. Ako Vaše dijete prestane reagirati ili ima napadaje nakon cijepljenja, molimo odmah kontaktirajte Vašeg liječnika. Pogledajte također dio 4.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako je Vaše dijete rođeno prerano (u 28. ili prije 28. tjedna trudnoće) jer dva do tri dana poslije cijepljenja stanke između udisaja mogu biti dulje no obično. Pogledajte također dio 4.

Kao ni kod drugih cjepiva, niti Prevenar 13 neće u potpunosti zaštititi sve cijepljene osobe.

Prevenar 13 zaštitit će djecu samo od onih infekcija uha koje su uzrokovane tipovima bakterije *Streptococcus pneumoniae* protiv kojih je to cjepivo i napravljeno. Cjepivo neće zaštititi od drugih infektivnih uzročnika koji mogu uzrokovati infekcije uha.

Drugi lijekovi/cjepiva i Prevenar 13

Liječnik Vam može savjetovati da svom djetetu date paracetamol ili neki drugi lijek za snižavanje vrućice prije nego što primi Prevenar 13. Tako će se smanjiti neke nuspojave Prevenara 13.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prevenar 13 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Prevenar 13 sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Prevenar 13

Liječnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam preporučenu dozu (0,5 ml) cjepiva u mišić na ruci ili Vašem djetetu u mišić na ruci ili nozi.

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci

Obično će Vaše dijete primiti početni niz od tri injekcije cjepiva, a nakon toga dozu za docijepljivanje.

- Prva se injekcija može dati u dobi nakon šest tjedana.

- Injekcije će se davati u razmaku od najmanje mjesec dana.
- Četvrta injekcija (docjepljivanje) dat će se u dobi između 11 i 15 mjeseci.
- Reći će Vam kad trebate dovesti dijete na sljedeću injekciju.

Ovisno o službenim preporukama u Vašoj zemlji, liječnik može primijeniti i alternativni raspored cijepljenja. Za dodatne informacije obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Prijevremeno rođena dojenčad

Vaše dijete će primiti početnu seriju cijepljenja od tri injekcije. Prva injekcija može se dati već u 6. tjednu života uz barem mjesec dana razmaka između dvije doze. U dobi između 11 i 15 mjeseci Vaše će dijete primiti četvrtu injekciju (docjepljivanje).

Necijepljena dojenčad, djeca i adolescenti u dobi iznad 7 mjeseci

Dojenčad u dobi od **7 do 11 mjeseci** treba primiti dvije injekcije. Injekcije će se dati u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Treća injekcija daje se u drugoj godini života.

Djeca u dobi od **12 do 23 mjeseca** trebaju primiti dvije injekcije. Injekcije će se dati u razmaku od najmanje dva mjeseca.

Djeca u dobi od **2 do 17 godina** trebaju primiti jednu injekciju.

Dojenčad, djeca i adolescenti prethodno cijepljeni Prevenarom

Dojenčad i djeca koja su prethodno cijepljena Prevenarom mogu dovršiti seriju cijepljenja i Prevenarom 13.

Vaš liječnik ili medicinska sestra preporučit će koliko je injekcija Prevenara 13 potrebno u djece u dobi od **1 do 5 godina** prethodno cijepljene Prevenarom.

Djeca i adolescenti od **6 do 17 godina** starosti trebaju primiti jednu injekciju.

Važno je da se pridržavate uputa liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre, tako da Vaše dijete primi sve injekcije cjepiva.

Ako zaboravite doći na cijepljenje u dogovoreno vrijeme, potražite savjet liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Odrasli

Odrasli trebaju primiti jednu injekciju.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste prije dobili pneumokokno cjepivo.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom Prevenara 13, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Posebne populacije

Pojedinci koji mogu biti pod povećanim rizikom od pneumokokne infekcije (poput onih s bolesti srpastih stanica ili infekcije HIV-om), uključujući one koji su prethodno cijepljeni s 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka, mogu primiti barem jednu dozu cjepiva Prevenar 13.

Osobe s presađenim krvotvornim matičnim stanicama mogu primiti tri injekcije. Prva se primjenjuje tri do šest mjeseci nakon presađivanja, a sljedeće u intervalu od najmanje jednog mjeseca između doza. Četvrta injekcija (docjepljivanje) preporučuje se šest mjeseci nakon treće doze.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i sva cjepiva, Prevenar 13 može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave uključuju one koje su zabilježene za Prevenar 13 u dojenčadi i djece (od 6 tjedana do 5 godina starosti):

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit
- vrućica; razdražljivost; bol, osjetljivost na dodir, crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu primjene cjepiva; omamljenost; nemiran san
- crvenilo, otvrdnuće, oticanje na mjestu primjene cjepiva od 2,5 cm do 7,0 cm (nakon doze docjepljivanja i u starije djece [od 2 do 5 godina])

• **Česte nuspojave** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- povraćanje; proljev
- vrućica više od 39°C; osjetljivost na mjestu primjene cjepiva koja ometa kretanje, crvenilo, otvrdnuće, otekuće na mjestu primjene cjepiva veličine 2,5 cm do 7 cm (nakon početnog niza injekcija)
- osip

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 doza cjepiva) su:

- napadaji (ili konvulzije), uključujući i one prouzročene povišenom tjelesnom temperaturom
- koprivnjača (urtikarija ili osip sličan urtikariji)
- crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu cijepjenja veće od 7 cm; plakanje

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 doza cjepiva) su:

- kolaps ili stanje nalik šoku (hipotono-hiporesponzivna epizoda)
- alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti), uključujući otečenost lica i/ili usana, otežano disanje

Sljedeće nuspojave su bile prijavljene za Prevenar 13 kod djece i adolescenata (od 6 do 17 godina starosti):

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit
- razdražljivost; ; bol, osjetljivost, crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu primjene cjepiva; omamljenost; nemiran san; osjetljivost na mjestu primjene cjepiva koja ometa kretanje

• **Česte nuspojave** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- glavobolje
- povraćanje; proljev
- osip; koprivnjača (urtikarija ili osip sličan urtikariji)
- vrućica

Djeca i adolescenti s HIV infekcijom, bolesti srpastih stanica ili presađenim krvotvornim matičnim stanicama imali su slične nuspojave, međutim učestalosti glavobolje, povraćanja, proljeva, vrućice, umora, bolova u zglobovima i mišićima bile su vrlo često.

U znatno prerano rođene djece (rođene u 28. ili prije 28. tjedna trudnoće), tijekom 2-3 dana poslije cijepljenja stanke između udaha mogu biti dulje od normalnih.

Sljedeće nuspojave uključuju one zabilježene za Prevenar 13 u odraslih:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit; glavobolje; proljev; povraćanje (u dobi od 18 do 49 godina)
- zimica; umor; osip; bol, crvenilo, otečenost, otvrdnuće ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije koja ometa kretanje ruke (jaka bol ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije i jako ometanje kretanje ruke u dobi od 18 do 39 godina)
- pogoršanje ili pojava bol u zglobovima, pogoršanje ili pojava bola u mišićima
- vrućica (u dobi od 18 do 29 godina)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- povraćanje (u dobi od 50 i više godina); vrućica (u dobi od 30 i više godina)
- **Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 doza cjepiva) su:
 - mučnina
 - alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti), uključujući otečenost lica i/ili usana, otežano disanje
 - povećani limfni čvorovi ili žlijezde (limfadenopatija) u blizini mjesta primjene injekcije, na primjer, u pazuhu

Odrasle osobe s HIV infekcijom imale su slične nuspojave, no učestalosti su bile vrlo često za vrućicu, povraćanje, a često za mučninu.

Odrasle osobe s presađenim krvotvornim matičnim stanicama imale su slične nuspojave, međutim učestalosti za vrućicu i povraćanje bile su vrlo često.

Sljedeće dodatne nuspojave opažene su s Prevenarom 13 nakon stavljanja cjepiva u promet:

- teška alergijska reakcija uključujući šok (kardiovaskularni kolaps); angioedem (otečenost usana, lica ili grla)
- koprivnjača (urtikarija), crvenilo i nadraženost (dermatitis) te svrbež (pruritus) na mjestu cijepljenja; naleti crvenila
- povećani limfni čvorovi ili žlijezde (limfadenopatija) u blizini mjesta cijepljenja, na primjer, u pazuhu ili preponama
- osip s crvenim mrljama koje svrbe (multiformni eritem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prevenar 13

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici nakon oznake „Rok valjanosti“/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prevenar 13 sadrži

Djelatne tvari su polisaharidi konjugirani na CRM₁₉₇ koji se sastoje od:

- 2,2 µg polisaharida za serotipove 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F
- 4,4 µg polisaharida za serotip 6B

Jedna doza (0,5 ml) sadrži otprilike 32 µg proteinskog nosača CRM₁₉₇, adsorbiranog na aluminijev fosfat (0,125 mg aluminija).

Drugi sastojci su natrijev klorid, sukcinatna kiselina, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

Kako Prevenar 13 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela suspenzija za injekciju, u jednodoznoj bočici (0,5 ml). Veličine pakiranja od 1, 5, 10, 25 i 50 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom čuvanja može se stvoriti bijeli talog i bistri supernatant. Ovi znakovi ne ukazuju na kvarenje.

Vizualno pregledajte cjepivo da ne sadrži strane čestice i/ili da nije promijenilo fizički izgled; u tom slučaju nemojte primijeniti cjepivo.

Dobro protresite prije primjene da se dobije homogena bijela suspenzija.

Primijenite cijelu dozu.

Prevenar 13 je samo za intramuskularnu primjenu. Nemojte ga primijeniti intravaskularno.

Prevenar 13 ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

Prevenar 13 se može dati istodobno s drugim cjepivima za djecu; u tom slučaju potrebno je odabrati različita mjesta primjene.

Prevenar 13 može se dati odraslima u dobi od 50 ili više godina istodobno kad i trovalentno ili četverovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Prevenar 13 suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prevenar 13 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Prevenar 13
3. Kako se daje Prevenar 13
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prevenar 13
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prevenar 13 i za što se koristi

Prevenar 13 je pneumokokno cjepivo koje se daje:

- **Djeci u dobi od 6 tjedana do 17 godina** da ih pomogne zaštititi od bolesti kao što su: meningitis (upala moždanih ovojnica), sepsa ili bakterijemija (bakterije u krvotoku), pneumonija (upala pluća) i infekcije uha.
- **Odraslima u dobi od 18 ili više godina** da ih pomogne zaštititi od bolesti kao što su: upala pluća (infekcija pluća), sepsa ili bakterijemija (bakterije u krvotoku) i meningitis (upala moždanih ovojnica), koje uzrokuje 13 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 pruža zaštitu protiv 13 tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* i zamjenjuje Prevenar koji je pružao zaštitu protiv 7 tipova te bakterije.

Cjepivo djeluje tako što pomaže tijelu da stvori vlastita protutijela, koja Vas ili Vaše dijete štite od tih bolesti.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Prevenar 13

Nemojte primjenjivati Prevenar 13

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na djelatne tvari, bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili bilo koje drugo cjepivo koje sadrži toksoid difterije.
- ako Vi ili Vaše dijete imate tešku infekciju s visokom tjelesnom temperaturom (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vas ili Vaše dijete, onda će cijepljenje biti odgođeno dok se stanje ne poboljša. Lakša infekcija, kao što je prehlada, ne bi trebala predstavljati problem. Međutim, prvo o tome razgovarajte s Vašim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako Vi ili Vaše dijete:

- imate ili ste imali neke zdravstvene probleme nakon bilo koje doze Prevenara ili Prevenara 13, kao što su alergijska reakcija ili tegobe s disanjem.
- imate poremećaj krvarenja ili Vam lako nastaju modrice.
- imate oslabljeni imunološki sustav (kao kod HIV-infekcije), možda nećete imati potpunu korist od cijepljenja Prevenarom 13.
- ako ste imali napadaje jer će u tom slučaju možda biti potrebno primijeniti lijekove za snižavanje vrućice prije primjene Prevenara 13. Ako Vaše dijete prestane reagirati ili ima napadaje nakon cijepljenja, molimo odmah kontaktirajte Vašeg liječnika. Pogledajte također dio 4.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako je Vaše dijete rođeno prerano (u 28. ili prije 28. tjedna trudnoće) jer dva do tri dana poslije cijepljenja stanke između udisaja mogu biti dulje no obično. Pogledajte također dio 4.

Kao ni kod drugih cjepiva, niti Prevenar 13 neće u potpunosti zaštititi sve cijepljene osobe.

Prevenar 13 zaštitit će djecu samo od onih infekcija uha koje su uzrokovane tipovima bakterije *Streptococcus pneumoniae* protiv kojih je to cjepivo i napravljeno. Cjepivo neće zaštititi od drugih infektivnih uzročnika koji mogu uzrokovati infekcije uha.

Drugi lijekovi/cjepiva i Prevenar 13

Liječnik Vam može savjetovati da svom djetetu date paracetamol ili neki drugi lijek za snižavanje vrućice prije nego što primi Prevenar 13. Tako će se smanjiti neke nuspojave Prevenara 13.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prevenar 13 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Prevenar 13 sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Prevenar 13

Liječnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam preporučenu dozu (0,5 ml) cjepiva u mišić na ruci ili Vašem djetetu u mišić na ruci ili nozi.

Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci

Obično će Vaše dijete primiti početni niz od tri injekcije cjepiva, a nakon toga dozu za docijepljivanje.

- Prva se injekcija može dati u dobi nakon šest tjedana.

- Injekcije će se davati u razmaku od najmanje mjesec dana.
- Četvrta injekcija (docjepljivanje) dat će se u dobi između 11 i 15 mjeseci.
- Reći će Vam kad trebate dovesti dijete na sljedeću injekciju.

Ovisno o službenim preporukama u Vašoj zemlji, liječnik može primijeniti i alternativni raspored cijepljenja. Za dodatne informacije obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Prijevremeno rođena dojenčad

Vaše dijete će primiti početnu seriju cijepljenja od tri injekcije. Prva injekcija može se dati već u 6. tjednu života uz barem mjesec dana razmaka između dvije doze. U dobi između 11 i 15 mjeseci Vaše će dijete primiti četvrtu injekciju (docjepljivanje).

Necijepljena dojenčad, djeca i adolescenti u dobi iznad 7 mjeseci

Dojenčad u dobi od **7 do 11 mjeseci** treba primiti dvije injekcije. Injekcije će se dati u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Treća injekcija daje se u drugoj godini života.

Djeca u dobi od **12 do 23 mjeseca** trebaju primiti dvije injekcije. Injekcije će se dati u razmaku od najmanje dva mjeseca.

Djeca u dobi od **2 do 17 godina** trebaju primiti jednu injekciju.

Dojenčad, djeca i adolescenti prethodno cijepljeni Prevenarom

Dojenčad i djeca koja su prethodno cijepljena Prevenarom mogu dovršiti seriju cijepljenja i Prevenarom 13.

Vaš liječnik ili medicinska sestra preporučit će koliko je injekcija Prevenara 13 potrebno u djece u dobi od **1 do 5 godina** prethodno cijepljene Prevenarom.

Djeca i adolescenti od **6 do 17 godina** starosti trebaju primiti jednu injekciju.

Važno je da se pridržavate uputa liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre, tako da Vaše dijete primi sve injekcije cjepiva.

Ako zaboravite doći na cijepljenje u dogovoreno vrijeme, potražite savjet liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Odrasli

Odrasli trebaju primiti jednu injekciju.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste prije dobili pneumokokno cjepivo.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom Prevenara 13, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Posebne populacije

Pojedinci koji mogu biti pod povećanim rizikom od pneumokokne infekcije (poput onih s bolesti srpastih stanica ili infekcije HIV-om), uključujući one koji su prethodno cijepljeni s 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka mogu primiti barem jednu dozu cjepiva Prevenar 13.

Osobe s presađenim krvotvornim matičnim stanicama mogu primiti tri injekcije. Prva se primjenjuje tri do šest mjeseci nakon presađivanja, a sljedeće u intervalu od najmanje jednog mjeseca između doza. Četvrta injekcija (docjepljivanje) preporučuje se šest mjeseci nakon treće doze.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i sva cjepiva, Prevenar 13 može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave uključuju one koje su zabilježene za Prevenar 13 u dojenčadi i djece (od 6 tjedana do 5 godina starosti):

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit
- vrućica; razdražljivost; bol, osjetljivost na dodir, crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu primjene cjepiva; omamljenost; nemiran san
- crvenilo, otvrdnuće, oticanje na mjestu primjene cjepiva od 2,5 cm do 7,0 cm (nakon doze docjepljivanja i u starije djece [od 2 do 5 godina])

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- povraćanje; proljev
- vrućica više od 39°C; osjetljivost na mjestu primjene cjepiva koja ometa kretanje, crvenilo, otvrdnuće, oteknuće na mjestu primjene cjepiva veličine 2,5 cm do 7 cm (nakon početnog niza injekcija)
- osip

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 doza cjepiva) su:

- napadaji (ili konvulzije), uključujući i one prouzročene povišenom tjelesnom temperaturom
- koprivnjača (urtikarija ili osip sličan urtikariji)
- crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu cijepjenja veće od 7 cm; plakanje

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 doza cjepiva) su:

- kolaps ili stanje nalik šoku (hipotono-hiporesponzivna epizoda)
- alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti), uključujući otečenost lica i/ili usana, otežano disanje

Sljedeće nuspojave su bile prijavljene za Prevenar 13 kod djece i adolescenata (od 6 do 17 godina starosti):

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit
- razdražljivost; ; bol, osjetljivost, crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu primjene cjepiva; omamljenost; nemiran san; osjetljivost na mjestu primjene cjepiva koja ometa kretanje

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- glavobolje
- povraćanje; proljev
- osip; koprivnjača (urtikarija ili osip sličan urtikariji)
- vrućica

Djeca i adolescenti s HIV infekcijom, bolesti srpastih stanica ili presađenim krvotvornim matičnim stanicama imali su slične nuspojave, međutim učestalosti glavobolje, povraćanja, proljeva, vrućice, umora, bolova u zglobovima i mišićima bile su vrlo često.

U znatno prerano rođene djece (rođene u 28. ili prije 28. tjedna trudnoće), tijekom 2-3 dana poslije cijepljenja stanke između udaha mogu biti dulje od normalnih.

Sljedeće nuspojave uključuju one zabilježene za Prevenar 13 u odraslih:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- smanjeni apetit; glavobolje; proljev; povraćanje (u dobi od 18 do 49 godina)
- zimica; umor; osip; bol, crvenilo, otečenost, otvrdnuće ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije koja ometa kretnje ruke (jaka bol ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije u onih u dobi od 18 do 39 godina i jako ometanje kretnje ruke u onih u dobi od 18 do 39 godina)
- pogoršanje ili pojava bola u zglobovima, pogoršanje ili pojava bola u mišićima
- vrućica (u dobi od 18 do 29 godina)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 doza cjepiva) su:

- povraćanje (u dobi od 50 i više godina); vrućica (u dobi od 30 i više godina)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 doza cjepiva) su:

- mučnina
- alergijska reakcija (reakcija preosjetljivosti), uključujući otečenost lica i/ili usana, otežano disanje
- povećani limfni čvorovi ili žlijezde (limfadenopatija) u blizini mjesta primjene injekcije, na primjer, u pazuhu

Odrasle osobe s HIV infekcijom imale su slične nuspojave, no učestalosti su bile vrlo često za vrućicu, povraćanje, a često za mučninu.

Odrasle osobe s presađenim krvotvornim matičnim stanicama imale su slične nuspojave, međutim učestalosti za vrućicu i povraćanje bile su vrlo često.

Sljedeće dodatne nuspojave opažene su s Prevenarom 13 nakon stavljanja cjepiva u promet:

- teška alergijska reakcija uključujući šok (kardiovaskularni kolaps); angioedem (otečenost usana, lica ili grla)
- koprivnjača (urtikarija), crvenilo i nadraženost (dermatitis) te svrbež (pruritus) na mjestu cijepljenja; naleti crvenila
- povećani limfni čvorovi ili žlijezde (limfadenopatija) u blizini mjesta cijepljenja, na primjer, u pazuhu ili preponama
- osip s crvenim mrljama koje svrbe (multiformni eritem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prevenar 13

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Nakon prve primjene lijek se može pohraniti u hladnjaku tijekom najviše 28 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prevenar 13 sadrži

Djelatne tvari su polisaharidi konjugirani na CRM₁₉₇ koji se sastoje od:

- 2,2 µg polisaharida za serotipove 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F
- 4,4 µg polisaharida za serotip 6B

Jedna doza (0,5 ml) sadrži otprilike 32 µg proteinskog nosača CRM₁₉₇, adsorbiranog na aluminijev fosfat (0,125 mg aluminija).

Drugi sastojci su natrijev klorid, sukcinatna kiselina, polisorbitat 80, 2-fenoksietanol i voda za injekcije.

Kako Prevenar 13 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela suspenzija za injekciju, u višedoznom spremniku (4 x 0,5 ml doze). Veličine pakiranja od 1, 5, 10, 25 i 50 spremnika. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom čuvanja može se stvoriti bijeli talog i bistri supernatant. Ovi znakovi ne ukazuju na kvarenje.

Vizualno pregledajte cjepivo da ne sadrži strane čestice i/ili da nije promijenilo fizički izgled; u tom slučaju nemojte primijeniti cjepivo.

Dobro protresite prije primjene da se dobije homogena bijela suspenzija.

Primijenite cijelu dozu.

Prevenar 13 je samo za intramuskularnu primjenu. Nemojte ga primijeniti intravaskularno.

Prevenar 13 ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

Prevenar 13 se može dati istodobno s drugim cjepivima za djecu; u tom slučaju potrebno je odabrati različita mjesta primjene.

Prevenar 13 može se dati odraslima u dobi od 50 ili više godina istodobno kad i trovalentno ili četverovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe.

Nakon prve primjene, lijek se može pohraniti u hladnjaku tijekom najviše 28 dana.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za pneumokokno polisaharidno konjugirano cjepivo (adsorbirano) - 13 valentno, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz spontanih prijava, uključujući blisku vremensku povezanost, i s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između pneumokoknog polisaharidnog konjugiranog cjepiva (adsorbirano) - 13 valentno i anafilaksije u djece starije od 5 godina i odraslih barem razumna mogućnost. Slijedom toga, PRAC je ažurirao dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi dodao nuspojavu anafilaksija s nepoznatom učestalošću u skupini djece starije od 5 godina i odraslima.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za pneumokokno polisaharidno konjugirano cjepivo (adsorbirano) - 13 valentno, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) pneumokokno polisaharidno konjugirano cjepivo (adsorbirano) - 13 valentno nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.