

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prevenar 13 suspensija injekcijām

Pneimokoku polisaharīdu konjugēta vakcīna (13-valenta, adsorbēta)

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 devas (0,5 ml) sastāvs:

Pneimokoku polisaharīds, 1. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 3. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 4. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 5. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 6A ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 6B ¹ serotips	4,4 µg
Pneimokoku polisaharīds, 7F ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 9V ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 14. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 18C ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 19A ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 19F ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 23F ¹ serotips	2,2 µg

¹Konjugēts ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu, adsorbēts uz alumīnija fosfāta.

1 deva (0,5 ml) satur aptuveni 32 µg CRM₁₉₇ nesējproteīna un 0,125 mg alumīnija.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.

Vakcīna ir homogēna balta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aktīva imunizācija, lai aizsargātu zīdaiņus, bērnus un pusaudžus vecumā no 6 nedēļām līdz 17 gadiem no *Streptococcus pneumoniae* izraisītām invazīvām slimībām, pneimonijas un akūta vidusauss iekaisuma.

Aktīva imunizācija, lai aizsargātu pieaugušos vecumā ≥ 18 gadiem un gadus vecākus cilvēkus no *Streptococcus pneumoniae* izraisītām invazīvām pneimokoku infekcijām un pneimonijas.

Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu, lai iegūtu informāciju par aizsardzību pret specifiskiem pneimokoku serotipiem.

Prevenar 13 ir jālieto saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem, ņemot vērā invazīvās slimības un pneimonijas risku dažādās vecuma grupās, esošās blakusslimības un serotipu epidemioloģijas atšķirības dažādos ģeogrāfiskos reģionos.

4.2. Devas un lietošanas veids

Prevenar 13 imunizācijas grafikam jābūt pamatotam ar oficiālām rekomendācijām.

Devas

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Zīdaiņiem, kuri saņem pirmo Prevenar 13 devu, vakcinācijas kursu iesaka pabeigt ar Prevenar 13.

Zīdaiņi vecumā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem

Trīs devu primārais kurss

Ieteicamais imunizācijas kurss sastāv no četrām devām, katra 0,5 ml. Primārais zīdaiņu imunizācijas kurss sastāv no trim devām, pirmo devu parasti ievada 2 mēnešu vecumā, un intervāls starp devām ir vismaz 1 mēnesis. Pirmo devu var ievadīt, sākot no 6 nedēļu vecuma. Ceturto devu (revakcināciju) rekomendē 11 - 15 mēnešu vecumā.

Dīvu devu primārais kurss

Ja Prevenar 13 ir iekļauts zīdaiņu standarta imunizācijas programmā, var izmantot citu kursu, kas sastāv no trim devām, katra 0,5 ml. Pirmo devu var ievadīt no 2 mēnešu vecuma, otro devu – pēc 2 mēnešiem. Trešo devu (revakcināciju) rekomendē 11 - 15 mēnešu vecumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi (< 37 gestācijas nedēļas)

Priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem ieteiktais imunizācijas kurss sastāv no četrām devām – katra pa 0,5 ml. Primārais zīdaiņu vakcinācijas kurss sastāv no trim devām, pirmo devu ievadot 2 mēnešu vecumā un ievērojot vismaz 1 mēneša starplaiku starp devām. Pirmo devu var ievadīt arī jau sešu nedēļu vecumā. Ceturto devu (revakcināciju) iesaka ievadīt starp 11. un 15. dzīves mēnesi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nevakcinēti zīdaiņi un bērni \geq 7 mēnešu vecumā

7 - 11 mēnešus veci zīdaiņi

Divas devas, katra 0,5 ml, intervāls starp devām vismaz 1 mēnesis. Trešo devu rekomendē otrajā dzīves gadā.

12 - 23 mēnešus veci bērni

Divas devas, katra 0,5 ml, intervāls starp devām vismaz 2 mēneši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2 - 17 gadus veci bērni un pusaudži

Viena 0,5 ml deva.

Prevenar 13 vakcinācijas grafiks zīdaiņiem un bērniem, kuri iepriekš vakcinēti ar Prevenar (7-valentu) (*Streptococcus pneumoniae* 4., 6B, 9V, 14., 18C, 19F un 23F serotipi)

Prevenar 13 satur tos pašus septiņus serotipus, kas ir Prevenar sastāvā, izmantojot tādu pašu nesējproteīnu CRM₁₉₇.

Zīdaiņiem un bērniem, kuriem vakcinācija uzsākta ar Prevenar, to var nomainīt uz Prevenar 13 jebkurā vakcinācijas kursa posmā.

Mazi bērni (12-59 mēnešus veci), kuri pilnībā imunizēti ar 7-valento Prevenar

Maziem bērniem, kuriem ir veikta pilnīga imunizācija ar 7-valento Prevenar, jāsaņem viena 0,5 ml Prevenar 13 deva, lai izraisītu imūno atbildi pret 6 papildus serotipiem. Šī 0,5 ml Prevenar 13 deva jāievada ne ātrāk kā 8 nedēļas pēc pēdējās 7-valentā Prevenar devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5-17 gadus veci bērni un pusaudži

Bērni 5 līdz 17 gadu vecumā var saņemt vienu Prevenar 13 devu, ja tie iepriekš ir vakcinēti ar vienu vai vairākām Prevenar devām. Šī Prevenar 13 deva jāievada vismaz 8 nedēļas pēc pēdējās Prevenar (7-valentā) devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie vecumā ≥ 18 gadiem un gados vecāki cilvēki

Viena deva.

Revakcinācijas nepieciešamība ar sekojošu Prevenar 13 devu nav noteikta.

Neatkarīgi no iepriekšējā pneimokoku vakcinācijas statusa, ja 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošana tiek uzskatīta par lietderīgu, Prevenar 13 jāievada vispirms (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Indivīdi ar blakusslimšanām, kas var veicināt uzņēmību pret invazīvu pneimokoku infekciju (piemēram, ar sirpjveida šūnu anēmiju vai HIV infekciju), arī iepriekš vakcinētie ar vienu vai vairākām 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devām, var saņemt vismaz vienu Prevenar 13 devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Cilvēkiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT) ieteicamajā imunizācijas sērijā ir četras 0,5 ml Prevenar 13 devas. Pirmajā sērijā ir trīs devas - pirmā deva ir jāievada 3–6 mēnešus pēc HSCT, un starp devām ir jābūt vismaz 1 mēnesi ilgām starplaikam. Ceturto (revakcinācijas) devu ieteicams ievadīt sešus mēnešus pēc trešās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ievadīšanas veids

Vakcīna jāievada intramuskulāras injekcijas veidā. Ieteicamās injicēšanas vietas ir augšstilba priekšējā sānu virsma (*musculus vastus lateralis*) zīdaiņiem vai deltveida muskulis augšdelmā bērniem un pieaugušajiem.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai pret difterijas toksoīdu.

Tāpat kā citu vakcīnu gadījumā, Prevenar 13 ievadīšana jāatliek pacientiem, kuriem ir akūta, smaga febrīla slimība. Tomēr viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav iemesls vakcinācijas atlikšanai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Prevenar 13 nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Tāpat kā visu injicējamo vakcīnu gadījumā, vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai medicīniskai palīdzībai un uzraudzībai reti iespējamu anafilaktisku reakciju gadījumā, kas rodas pēc vakcīnas ievadīšanas.

Šo vakcīnu intramuskulāras injekcijas veidā nedrīkst ievadīt cilvēkiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem asinsreces traucējumiem, kas varētu būt kontrindikācija intramuskulārai injekcijai, taču vakcīnu drīkst ievadīt subkutāni, ja vien iespējams ieguvums pārliecinoši atsver ievadīšanas risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Prevenar 13 aizsargās tikai pret tiem *Streptococcus pneumoniae* serotipiem, kas iekļauti vakcīnā, un neaizsargās pret citiem mikroorganismiem, kas izraisa invazīvas slimības, pneimoniju vai vidusausu iekaisumu. Tāpat kā jebkura vakcīna, arī Prevenar 13 var neaizsargāt visus indivīdus, kas saņēmuši

vakcināciju pret pneimokoku infekciju. Lai iegūtu jaunāko epidemioloģisko informāciju, kas attiecas uz Jūsu valsti, vērsieties atbilstošajā valsts iestādē.

Cilvēkiem ar imūnās sistēmas traucējumiem imunosupresīvās terapijas, ģenētiska defekta, cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas (HIV) vai citu iemeslu dēļ aktīvā imunizācijā var būt samazināta antivielu veidošanās.

Prevenar 13 drošuma un imunogenitātes dati ir pieejami par ierobežotu pacientu skaitu ar sirpjveida šūnu anēmiju, HIV infekciju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Prevenar 13 drošuma un imunogenitātes dati nav pieejami par pacientiem ar citiem specifiskiem imunitātes traucējumiem (piem., ar ļaundabīgiem audzējiem vai ar nefrotisko sindromu), tādēļ vakcinācija jāizvērtē individuāli.

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t. i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Klīniskajos pētījumos Prevenar 13 izraisīja imūno atbildi pret visiem trīspadsmit vakcīnā iekļautajiem serotipiem. Imūnā atbilde pret 3. serotipu pēc revakcinācijas devas nepārsniedza līmeni, kas tika novērots pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz imūnās atmiņas ierosināšanu pret 3. serotipu nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Reaģējušo personu funkcionālo antivielu titru attiecības (OPA titri $\geq 1:8$) pret 1., 3. un 5. serotipiem bija augstas. Tomēr OPA ģeometriskie vidējie titri pret šiem serotipiem bija zemāki kā pret pārējiem papildu vakcīnas serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsargājošo efektivitāti nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka 7-valentā Prevenar vakcīna (trīs devas primārajā kursā) izraisa labu imūno reakciju zīdaiņiem ar sirpjveida šūnu slimību, un tās drošums ir līdzīgs zema riska grupām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem, jāsaņem vecumam atbilstošs Prevenar 13 vakcinācijas kurss (skatīt 4.2. apakšpunktu). Konjugētas pneimokoku vakcīnas lietošana neaizstāj 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošanu 2 gadus veciem un vecākiem bērniem ar augstu *Streptococcus pneumoniae* izraisītu invazīvu slimību risku (piem., bērniem ar sirpjveida šūnu slimību, aspleniju, HIV infekciju, hroniskām slimībām vai novājinātu imunitāti). Ja vien tiek rekomendēts, tad paaugstināta riska bērniem pēc 24 mēnešu vecuma un iepriekš jau vakcinētiem ar Prevenar 13 jāsaņem 23-valenta pneimokoku polisaharīdu vakcīna. Intervālam starp 13-valentu pneimokoku konjugētu vakcīnu (Prevenar 13) un 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu jābūt ne mazākam par 8 nedēļām. Nav datu, kas liecinātu, ka 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas ievadīšana nevakcinētiem vai iepriekš ar Prevenar 13 vakcinētiem bērniem radītu samazinātu atbildes reakciju pret turpmākām Prevenar 13 devām.

Primārai imunizēšanai ordinējot vakcīnas ļoti neiznēsātiem (priekšlaicīgi dzimušiem) zīdaiņiem (kas dzimuši ≤ 28 grūtniecības nedēļās), īpaši tiem, kam anamnēzē ir elpošanas sistēmas nepietiekama brieduma pazīmes, jāapsver iespējama apnojas risks un nepieciešamība uzraudzīt zīdaiņa elpošanu 48 - 72 stundas pēc vakcīnas ievadīšanas. Vakcinēšana šai zīdaiņu grupai sniedz lielu ieguvumu, tāpēc to nedrīkst atlikt vai no tās atteikties.

Vakcīnas serotipiem aizsardzība pret vidusauss iekaisumu iespējama mazāka nekā pret invazīvu slimību. Tā kā vidusauss iekaisumu izraisa daudzi citi mikroorganismi, ne tikai pneimokoku serotipi, kas iekļauti vakcīnā, sagaidāmā aizsardzība pret vidusauss iekaisumu kopumā ir zema (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja Prevenar 13 tiek lietots vienlaikus ar Infanrix hexa (DTPa HBV-IPV/Hib), tad novēroto febrīlo reakciju biežums ir līdzīgs tam, kas novērots Prevenar (7-valentu) un Infanrix Hexa vienlaikus lietošanas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tika novērots palielināts ziņojumu skaits par krampjiem

(ar vai bez drudža) un hipotonijas-hiporeaktivitātes epizodēm (HHE), lietojot Prevenar 13 vienlaikus ar Infanrix hexa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bērniem ar krampju lēkmēm vai drudža izraisītiem krampjiem anamnēzē, kā arī visiem bērniem, kuriem Prevenar 13 tiek ievadīts kopā ar veselu šūnu garā klepus vakcīnu, atbilstoši vietējām ārstēšanas vadlīnijām jānodrošina temperatūru pazeminoši līdzekļi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Prevenar 13 var ievadīt vienlaikus ar jebkuriem šo vakcīnu antigēniem gan monovalentu, gan kombinētu vakcīnu veidā: difterijas, stingumkrampju, acelulāras vai veselu šūnu garā klepus, b tipa *Haemophilus influenzae*, inaktivēta poliomiēlīta, B hepatīta (attiecībā uz Infanrix hexa skatīt 4.4. apakšpunktu), meningokoku C serotipa, masalu, cūciņu, masaliņu, vējbaku un rotavīrusa vakcīnu.

Prevenar 13 var arī ievadīt 12–23 mēnešu vecumā vienlaicīgi ar stingumkrampju toksoīda konjugēto meningokoku polisaharīdu A, C, W un Y serogrupas vakcīnu bērniem, kuri ir atbilstoši vakcinēti ar Prevenar 13 (ņemot vērā vietējās vadlīnijas).

Dati no pēcreģistrācijas klīniskā pētījuma, kurā tika izvērtēta pret drudža līdzekļu (ibuprofēna un paracetamola) profilaktiskas lietošanas ietekme uz imūno atbildi pret Prevenar 13, liecina, ka paracetamola vienlaikus lietošana vai lietošana vakcinācijas dienā var samazināt imūno atbildi pēc Prevenar 13 kursa zīdaiņiem. Atbildes reakcija uz revakcināciju, kas tika veikta pēc 12 mēnešiem, bija neizmainīta. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Dati par vienlaikus lietošanu ar citām vakcīnām pašlaik nav pieejami.

Pieaugušie 18 līdz 49 gadu vecumā

Dati par lietošanu vienlaikus ar citām vakcīnām nav pieejami.

Pieaugušie vecumā no 50 gadiem un vecāki

Prevenar 13 var ievadīt vienlaikus ar sezonālo trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV).

Divos pētījumos pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem un 65 gadus veciem un vecākiem tika pierādīts, ka Prevenar 13 var lietot vienlaicīgi ar trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV). Atbildes reakcija uz visiem trim TIGV antigēniem bija līdzīga gan ievadot TIGV vienu pašu, gan vienlaicīgi ar Prevenar 13.

Atbildes reakcija uz Prevenar 13 bija mazāk izteikta, ievadot to vienlaicīgi ar TIGV, salīdzinot ar gadījumiem, kad Prevenar 13 tika ievadīts viens pats, kaut gan netika novērota ilgtermiņa iedarbība uz antivielu līmeni asinīs.

Trešajā pētījumā piedalījās pieaugušie vecumā no 50 līdz 93 gadiem. Pētījumā tika atklāts, ka Prevenar 13 var lietot vienlaicīgi ar sezonālo kvadrivalento inaktivēto gripas vakcīnu (QIV). Imūnās atbildes reakcijas uz visiem četriem QIV celmiem nebija mazāk izteiktas, lietojot Prevenar 13 vienlaicīgi ar QIV, salīdzinājumā ar rādītājiem, kad QIV tika lietota atsevišķi.

Imūnās atbildes reakcijas uz Prevenar 13 nebija mazāk izteiktas, lietojot Prevenar 13 vienlaicīgi ar QIV, salīdzinājumā ar rādītājiem, kad Prevenar 13 tika lietots atsevišķi. Lietojot vienlaicīgi ar trivalento vakcīnu, imūnās atbildes reakcijas uz daļu no pneimokoka serotipiem bija zemākas, ja abas vakcīnas tika ievadītas vienlaicīgi.

Vienlaicīga lietošana ar citām vakcīnām nav izvērtēta.

Dažādas injicējamās vakcīnas jāievada atšķirīgās vakcinācijas vietās.

Prevenar 13 un 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas vienlaicīga ievadīšana nav pētīta. Klīniskajos pētījumos imūnā atbildes reakcija bija mazāk izteikta pret visiem serotipiem gadījumos, kad Prevenar 13 tika ievadīts vienu gadu pēc 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošanas, salīdzinājumā ar gadījumiem, kad Prevenar 13 tika ievadīts ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš nevakcinētiem subjektiem. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par pneimokoku 13-valentā konjugāta vakcīnas lietošanu grūtniecēm, tādēļ jāizvairās no Prevenar 13 lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pneimokoku 13-valentā konjugāta vakcīna izdalās mātes pienā.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Prevenar 13 neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības, kas minētas 4.8. apakšpunktā "Nevēlamās blakusparādības", var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pēcreģistrācijas periodā saņemto ziņojumu analīze liecina par potenciālu krampju (ar vai bez drudža) un HHE riska paaugstināšanos, salīdzinot grupas, kurās Prevenar 13 tika lietots kopā ar Infanrix hexa, un grupas, kurās tika lietots tikai Prevenar 13.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības visās vecuma grupās ir uzskaitītas šajā apakšpunktā katrā orgānu sistēmas klasē to sastopamības biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums tiek noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Vakcīnas drošums vērtēts kontrolētos klīniskajos pētījumos, kur 14267 devas tika ievadītas 4429 veselīgiem zīdaiņiem no 6 nedēļu vecuma pirmās vakcinācijas laikā un 11-16 mēnešu vecumā kā revakcinācija. Visos klīniskajos pētījumos zīdaiņiem Prevenar 13 ievadīja kopā ar standarta pediatrikām vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu drošums tika izvērtēts arī 354 iepriekš nevakcinētiem bērniem (vecumā no 7 mēnešiem līdz 5 gadiem).

Visbiežāk novērotās blakusparādības bērniem vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem bija reakcija vakcinācijas vietā, drudzis, uzbudināmība, samazināta ēstgriba, miegainība un/vai miega traucējumi.

Klīniskajā pētījumā bērniem, kuri vakcināti 2, 3 un 4 mēnešu vecumā, drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ biežāk bija bērniem, kuri saņēma Prevenar (7-valentu) vienlaikus ar Infanrix hexa (28,3% līdz 42,3%) salīdzinājumā ar bērniem, kuri saņēma tikai Infanrix hexa (15,6% līdz 23,1%). Pēc revakcinācijas devas 12 līdz 15 mēnešu vecumā par drudzi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ziņoja 50,0% bērnu, kuri saņēma vienlaikus Prevenar (7-valentu) un Infanrix hexa, salīdzinājumā ar 33,6% bērnu, kuri saņēma tikai Infanrix hexa. Šīs reakcijas galvenokārt bija vidēji smagas (temperatūra 39°C vai zemāka) un īslaicīgas.

Primārā Prevenar 13 kursa laikā reakcijas vakcinācijas vietā biežāk tika novērotas bērniem, kuri vecāki par 12 mēnešiem, salīdzinājumā ar zīdaiņiem.

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos Prevenar 13 drošuma profils bija līdzīgs Prevenar drošumam. Tālāk raksturotais drošuma profils balstās uz klīniskajos pētījumos iegūtiem datiem par Prevenar 13:

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā sejas tūska, aizdusa, bronhu spazmas.

Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: Krampji (tai skaitā febrīlie krampji).
Reti: Hipotonijas-hiporeaktivitātes epizode.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: Samazināta apetīte.
Bieži: Vemšana; caureja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: Izsitumi.
Retāk: Nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Drudzis; uzbudināmība; vakcinācijas vietas eritēma, sacietējums/pietūkums vai sāpes/jutīgums; miegainība; slikts miegs.
Vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums 2,5–7,0 cm (pēc revakcinācijas devas vecākiem bērniem [2 - 5 gadus veciem]).
Bieži: Drudzis $> 39^{\circ}\text{C}$; kustību traucējumi vakcinācijas vietā (sāpju dēļ); vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums 2,5–7,0 cm (pēc zīdaiņu kursa).
Retāk: Vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums $> 7,0$ cm; raudulība.

Prevenar 13 pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Lai gan šīs blakusparādības netika novērotas Prevenar 13 klīniskajos pētījumos zīdaiņiem un bērniem, uzskata, ka tās ir Prevenar 13 blakusparādības, jo tās tika ziņotas pēcreģistrācijas periodā. Tā kā šīs reakcijas tika ziņotas spontānos ziņojumos, to sastopamības biežumu nevar noteikt, un tādēļ tas tiek uzskatīts kā „nav zināms”.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Limfadenopātija (lokalizējas vakcinācijas vietas reģionā).

Imūnās sistēmas traucējumi

Anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas ieskaitot šoku; angioneirotiska tūska.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Multiformā eritēma.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Nātrene vakcinācijas vietā; dermatīts vakcinācijas vietā; nieze vakcinācijas vietā; pietvīkums.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Elpošanas apstāšanās (apnoja) ļoti neiznēsātiem jaundzimušajiem (≤ 28 grūtniecības nedēļām) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Drošums tika izvērtēts 592 bērniem (294 bija bērni vecumā no 5 līdz 10 gadiem, kuri iepriekš bija imunizēti ar vismaz ar vienu Prevenar devu un 298 bija bērni vecumā no 10 līdz 17 gadiem, kuri nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnu).

Visbiežāk novērotās blakusparādības bērniem un pusaudžiem 6 līdz 17 gadu vecumā bija:

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: Galvassāpes

Kuņģa - zarnu trakta traucējumi:

Ļoti bieži: Samazināta apetīte

Bieži: Vemšana, caureja

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Bieži: Izsitumi, nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Ļoti bieži: Uzbudināmība, eritēma vakcinācijas vietā; sacietējums/pietūkums vai sāpes/jutīgums, miegainība, slikta miega kvalitāte; jutīgums vakcinācijas vietā (ieskaitot traucētu kustību)

Bieži: Drudzis

Citas blakusparādības, kas iepriekš novērotas zīdaiņiem un bērniem 6 nedēļu līdz 5 gadu vecumā, var būt piemērojamas arī šajā vecuma grupā, bet šajā pētījumā netika novērotas, iespējams, mazā pētījuma dalībnieku skaita dēļ.

Papildus informācija par īpašām pacientu grupām

Bērniem un pusaudžiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, HIV infekciju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas blakusparādību sastopamības biežums ir līdzīgs, izņemot galvassāpes, vemšanu, caureju, drudzi, nogurumu, artralģiju un mialģiju.

Pieaugušie vecumā ≥ 18 gadiem un gados vecāki cilvēki

Zāļu drošums tika izvērtēts 7 klīniskajos pētījumos 91593 pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 101 gadam. Prevenar 13 tika ievadīts 48806 pieaugušajiem; 2616 (5,4 %) bija vecumā no 50 līdz 64 gadiem un 45291 (92,8 %) bija vecumā no 65 gadiem un vecāki. Vienā no 7 pētījumiem tika iekļauta 18 līdz 49 gadus vecu pieaugušo grupa ($n = 899$), kuri saņēma Prevenar 13 un iepriekš nebija vakcinēti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. 1916 pieaugušie, kas saņēma Prevenar 13, iepriekš bija vakcinēti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu – vismaz 3 gadus pirms pētījuma vakcīnas saņemšanas, savukārt 46890 pieaugušie nebija iepriekš vakcinēti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Tika novērota tendence, ka lielāks vecums ir saistīts ar retāku nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu – pieaugušie vecumā > 65 gadiem neatkarīgi no tā, vai iepriekš bija vakcinēti ar pneimokoku vakcīnām, par nevēlamām blakusparādībām sūdzējās retāk nekā gados jaunāki (18 līdz 29 gadus veci) pieaugušie.

Kopumā visās vecuma grupās blakusparādību sastopamības biežums bija līdzīgs. Izņēmums bija vemšana, kas pieaugušajiem no 18 līdz 49 gadiem bija novērota ļoti bieži ($\geq 1/10$), bet visās pārējās

vecuma grupās – bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), un drudzis, kas pieaugušajiem vecuma grupā no 18 līdz 29 gadiem bija novērota ļoti bieži, bet visās pārējās vecuma grupās – bieži. Stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā, kā arī izteikti rokas kustīguma ierobežojumi no 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem bija novēroti ļoti bieži, bet visās pārējās vecuma grupās – bieži.

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības

Informācija par lokālām un sistēmiskām reakcijām tika iegūta pēc katras vakcinācijas- 14 dienas pēc kārtas 6 pētījumos un 7 dienas pēc kārtas pēdējā pētījumā. Turpmāk minētais blakusparādību biežums pamatots ar Prevenar 13 klīniskajiem pētījumiem pieaugušajiem:

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži: Samazināta apetīte

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: Galvassāpes

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: Caureja, vemšana (no 18 līdz 49 gadus veciem pieaugušajiem)

Bieži: Vemšana (50 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem)

Retāk: Slikta dūša

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: Paaugstinātas jutības reakcija, ieskaitot sejas tūsku, aizdusu, bronhospazmas

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: Izsitumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Drudzis; nogurums; eritēma vakcinācijas vietā, sacietējums/pietūkums vakcinācijas vietā; sāpes/jutīgums vakcinācijas vietā (stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži); ierobežota rokas kustība (ļoti izteikti rokas kustīguma ierobežojumi 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži).

Bieži: Drudzis (18 līdz 29 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži)

Retāk: Limfadenopātija vakcinācijas vietas rajonā.

Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: Artralģija; mialģija

Kopumā netika konstatētas nozīmīgas atšķirības blakusparādību sastopamības biežumā, ja Prevenar 13 tika ievadīts ar 23- valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš vakcinētiem pieaugušajiem.

Papildus informācija par īpašām pacientu grupām

Pieaugušajiem ar HIV infekciju bija līdzīgs blakusparādību sastopamības biežums, izņemot drudzi un vemšanu, kas bija ļoti bieži, un sliktu dūšu, kas bija bieži.

Pieaugušajiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas bija līdzīgs nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, izņemot drudzi un vemšanu, kas bija ļoti bieži.

Dažu ziņoto sistēmisko reakciju biežums bija lielāks gadījumos, ja Prevenar 13 tika ievadīts vienlaicīgi ar trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV) salīdzinot ar gadījumiem, kad atsevišķi tika ievadīta TIGV (galvassāpes, drebuļi, izsitumi, samazināta ēstgriba, artralģija un mialģija) vai Prevenar 13 (galvassāpes, nogurums, drebuļi, samazināta ēstgriba un artralģija).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Prevenar 13 pārdozēšana ir maz iespējama, jo vakcīna ir pilnšļircē. Tomēr ir ziņojumi par Prevenar 13 pārdozēšanu zīdaiņiem un bērniem, ar to saprotot secīgu devu ievadīšanu pēc iepriekšējās devas biežāk nekā ieteicams. Prevenar 13 pārdozēšanas gadījumā ziņotās blakusparādības bija tādas pašas, kā ievadot vakcīnu atbilstoši bērniem rekomendētajam ievadīšanas režīmam.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, pneimokoku vakcīnas; ATĶ kods: J07AL02

Prevenar 13 satur septiņus pneimokoku kapsulāros polisaharīdus, kas ir Prevenar sastāvā (4., 6B, 9V, 14., 18C, 19F, 23F), un sešus papildu polisaharīdus (1., 3., 5., 6A, 7F, 19A), visi konjugēti ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu.

Saslimstība

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Pamatojoties uz serotipu izplatības pētījumiem Eiropā pirms Prevenar ieviešanas, paredzams, ka Prevenar 13 aptvers 73–100 % (atkarībā no valsts) no visiem serotipiem, kas izraisa invazīvu pneimokoku infekciju bērniem līdz 5 gadu vecumam. Šajā vecuma grupā 1., 3., 5., 6A, 7F un 19A serotipi izraisa 15,6 % – 59,7 % invazīvo slimību; tas atkarīgs no valsts, pētījuma laika un Prevenar lietošanas.

Akūts vidusauss iekaisums ir bieži sastopama bērnu slimība ar dažādu etioloģiju. Baktērijas var izraisīt 60–70 % akūta vidusauss iekaisuma klīnisko epizožu. *S. pneumoniae* ir viens no biežāk sastopamajiem akūta vidusauss iekaisuma bakteriālajiem cēloņiem pasaulē.

Ir aprēķināts, ka Prevenar 13 aptver 90% serotipu, kas izraisa pret antibakteriāliem līdzekļiem rezistentu invazīvu pneimokoku infekciju.

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem pneimokoku infekciju izplatība ir zema, tomēr paaugstināts saslimstības un mirstības risks ir bērniem ar esošām blakus saslimšanām.

Pieaugušie vecumā ≥18 gadiem un gados vecāki cilvēki

Visbiežākā pneimokoku infekciju izpausme pieaugušajiem ir pneimonija.

Ziņojumos minētā sadzīvē iegūtās pneimonijas (SIP) un IPS izplatība Eiropā dažādās valstīs atšķiras; tā pieaug proporcionāli vecumam, sākot no 50 gadu vecuma, un ir vislielākā vecuma grupā ≥ 65 gadiem. *S. pneumoniae* ir visbiežākais SIP cēlonis, un ir aprēķināts, ka attīstītajās valstīs tas izraisa aptuveni 30 % no visiem SIP gadījumiem, kad pieaugušajiem nepieciešama hospitalizācija.

Pieaugušajiem visbiežākās IPS izpausmes ir bakterēmiska pneimonija (aptuveni 80 % IPS gadījumu pieaugušajiem), bakterēmija bez lokālām izpausmēm un meningīts. Pamatojoties uz novērojumu datiem periodā pēc Prevenar iekļaušanas un pirms Prevenar 13 iekļaušanas bērnu vakcinācijas programmā, ar Prevenar 13 pneimokoku serotipiem pieaugušajiem var būt saistīti vismaz 50–76 % (atkarībā no valsts) IPS gadījumu.

SIP un IPS risks pieaugušajiem palielinās arī hronisku blakus slimību gadījumā, īpaši pacientiem ar anatomisku vai funkcionālu asplēniju, cukura diabētu, astmu, hronisku kardiovaskulāru, plaušu, nieru vai aknu slimību ir lielāks invazīvas pneimokoku infekcijas risks, un vislielākais tas ir pacientiem ar pavājinātu imunitāti, piemēram, pacientiem ar ļaundabīgām asinsrades slimībām vai HIV infekciju.

Prevenar 13 imunogenitātes klīniskie pētījumi zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem

Nav pētīta Prevenar 13 aizsargājošā efektivitāte pret invazīvu pneimokoku infekciju. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteikumiem, potenciālā spēja aizsargāt pret invazīvu pneimokoku infekciju zīdaiņiem un bērniem tiek vērtēta, salīdzinot imūno atbildi pret septiņiem plaši izplatītiem serotipiem, kas ir iekļauti gan Prevenar, gan Prevenar 13 sastāvā un pret kuriem vakcīnas tiešām aizsargā (par Prevenar (7-valentā) efektivitāti zīdaiņiem un bērniem skatīt tālāk). Imūnā atbilde pret sešiem papildu serotipiem arī tika vērtēta.

Imūnā atbilde pēc trīs devu primārā kursa zīdaiņiem

Klīniskajos pētījumos, kas veikti virknē Eiropas valstu un ASV, izmantojot dažādus vakcinācijas kalendārus, iekļauti divi randomizēti līdzvērtības pētījumi (Vācijā, izmantojot 2, 3, 4 mēnešu primāro kursu [006] un ASV, izmantojot 2, 4 un 6 mēnešu primāro kursu [004]). Šajos divos pētījumos imūno atbildi pret pneimokokiem salīdzināja, izmantojot līdzvērtības kritērijus, tostarp pacientu skaitu procentos, kuriem pret polisaharīdu serotipa specifisku IgG koncentrācija serumā vienu mēnesi pēc primārā kursa bija $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, kā arī IgG ģeometriskās vidējās koncentrācijas salīdzinājumus (ELISA GMC). Turklāt tika salīdzināts arī funkcionālo antivielu titrs (OPA) pacientiem, kas saņēma Prevenar un Prevenar 13. Sešiem papildu serotipiem šos rezultātus salīdzināja ar Prevenar recipientu mazāko atbildreakciju pret septiņiem biežākajiem serotipiem.

1. tabulā ir parādīts imūnās atbildes līdzvērtības pētījumā 006 salīdzinājums, ņemot vērā to zīdaiņu skaitu, kam pneimokoku antikapsulārā polisaharīda IgG koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$. Pētījuma 004 rezultāti bija līdzīgi. Prevenar 13 līdzvērtība (mazākā 95% TI vērtība reaģējušo ($0,35 \mu\text{g/ml}$) skaita atšķirībai procentos dažādām grupām bija $>-10 \%$) tika novērota visiem 7 biežākajiem serotipiem, izņemot 6B serotipam pētījumā 006, kā arī 6B un 9V serotipiem pētījumā 004, kas nedaudz atšķīrās. Visi septiņi serotipi atbilda iepriekš noteiktajiem IgG ELISA GMC līdzvērtības kritērijiem. Prevenar 13 izraisīja līdzīgu, bet nedaudz zemāku antivielu līmeņa pieaugumu nekā Prevenar pret septiņiem biežākajiem serotipiem. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Līdzvērtība tika konstatēta 6 papildu serotipiem, ņemot vērā to zīdaiņu skaitu, kam antivielu koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, un IgG ELISA GMC salīdzinājumu pētījumā 006, un 5 no šiem 6 serotipiem, izņemot 3. serotipam, pētījumā 004. IgG antivielu koncentrāciju $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 3. serotipam sasniedza 98,2% (pētījums 006) un 63,5% (pētījums 004) Prevenar 13 saņēmēju.

1. tabula: Pacientu, kam pneimokoku kapsulāro polisaharīdu IgG koncentrācija pēc zīdaiņu kursa 3. devas sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – pētījums 006			
Serotipi	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valenta Prevenar vakcīna % (N=277-279)	Atšķirība (95 % TI)
7-valentas Prevenar vakcīnas serotipi			
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)
Prevenar 13 papildu serotipi			
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)

* Vismazāk vakcinēto pētījumā 006 reaģēja uz 6B serotipu (87,1 %).

Pētījumos 004 un 006 Prevenar 13 izraisīja funkcionālu antivielu rašanos pret visiem 13 vakcīnas serotipiem. Atšķirības starp grupām pacientu skaitā, kam OPA titri pret 7 bieži sastopamajiem serotipiem bija $\geq 1:8$, netika konstatētas. Pētījumos 006 un 004 vienu mēnesi pēc primārā kursa OPA titru $\geq 1:8$ pret visiem septiņiem bieži sastopamajiem serotipiem sasniedza attiecīgi $> 96\%$ un $> 90\%$ Prevenar 13 saņēmēju.

Pārējiem 6 serotipiem pētījumos 004 un 006 vienu mēnesi pēc primārā kursa OPA titru $\geq 1:8$ sasniedza 91,4 % līdz 100 % vakcinēto ar Prevenar 13. Funkcionālo antivielu (OPA) ģeometriskie vidējie titri pret 1., 3. un 5. serotipu bija zemāki kā titri pret katru no pārējiem papildu serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsargājošo efektivitāti nav zināma.

Imūnā atbilde pēc divu devu primārā kursa zīdaiņiem

Imunogenitāte pēc divām devām zīdaiņiem ir aprakstīta četros pētījumos. Zīdaiņu skaits, kam mēnesi pēc otrās devas pneimokoku antikapsulārā polisaharīda IgG koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, bija no 79,6 % līdz 98,5 % pret 11 no 13 vakcīnas serotipiem. Mazāks skaits zīdaiņu sasniedza šo antivielu koncentrācijas sliekšni pret 6B serotipu (27,9 % - 57,3 %) un 23F (55,8 % - 68,1 %) visos pētījumos 2 un 4 mēnešu režīmā, salīdzinot ar 58,4 % pret 6B serotipu un 68,6 % pret 23F serotipu pētījumā 3 un 5 mēnešu režīmā. Pēc revakcinācijas devas pret visiem vakcīnas serotipiem, tostarp 6B un 23F, bija divu devu primārajam kursam adekvāta imūnā atbilde. Lielbritānijas pētījumā funkcionālā antivielu reakcija (OPA) bija līdzīga pret visiem serotipiem, tostarp 6B un 23F, Prevenar un Prevenar 13 grupās pēc primārā kursa divu un četru mēnešu vecumā un pēc revakcinācijas devas 12 mēnešu vecumā. Pēc zīdaiņu kursa reaģējušo skaits ar OPV titru $\geq 1:8$ bija vismaz 87 % un vismaz 93 % – pēc revakcinācijas devas ar Prevenar 13. OPA ģeometriskā vidējā titri pret 1., 3. un 5. serotipu bija zemāki kā pret pārējiem papildu vakcīnas serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsardzības efektivitāti nav zināma.

Revakcinācijas atbildes reakcijas pēc divu devu un trīs devu primārā kursa zīdaiņiem

Pēc revakcinācijas devas ievadīšanas pieauga antivielu koncentrācija pret visiem 13 serotipiem (salīdzinot ar līmeņiem pirms revakcinācijas). 12 serotipiem antivielu koncentrācija pēc revakcinācijas bija augstāka, nekā pēc primārā kursa zīdaiņiem. Šie novērojumi saskan ar adekvātas imūnās atmiņas

ierosināšanu. Imūnā atbilde pret 3. serotipu pēc revakcinācijas devas nepārsniedza to līmeni, kas tika novērots pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz imūnās atmiņas indukciju pret 3. serotipu nav zināma.

Antivielu atbildes reakcija pret revakcinācijas devu pēc divu vai trīs devu primārā kursa bija līdzīga visiem 13 vakcīnas serotipiem.

Bērniem vecumā no 7 mēnešiem līdz 5 gadiem vecumam atbilstoša imunizācijas kalendāra ievērošana (kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā) izraisīja antikapsulārā polisaharīda IgG antivielu līmeņa pieaugumu pret katru no 13 serotipiem, kas ir vismaz tādā pašā līmenī kā trīs devu primārajā kursā zīdaiņiem.

Antivielu saglabāšanās un imunoloģiskā atmiņa tika vērtēta pētījumos veseliem bērniem, kuri saņēma vienreizēju Prevenar 13 devu ne ātrāk kā 2 gadus pēc to iepriekšējās imunizācijas ar 4 Prevenar devām, vai 3 devu Prevenar kursu zīdaiņiem ar sekojošu Prevenar 13 vakcināciju 12 mēnešu vecumā, vai 4 Prevenar 13 devām.

Vienreizēja Prevenar 13 deva bērniem vidēji 3,4 gadu vecumā, neatkarīgi no iepriekšējās vakcinācijas vēstures ar Prevenar vai Prevenar 13, izraisīja spēcīgu antivielu atbildes reakciju gan pret 7 kopīgajiem serotipiem, gan 6 papildus Prevenar 13 serotipiem.

Kopš 7-valentā Prevenar ieviešanas 2000. gadā, pneimokoku infekciju uzraudzības dati nav pierādījuši, ka Prevenar bērniībā ierosinātā imunitāte būtu vājinājusies laika gaitā.

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi

Prevenar 13 drošums un imunogenitāte, ievadot vakcīnu 2, 3, 4 un 12 mēnešu vecumā, tika vērtēta aptuveni 100 priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (vidējais aprēķinātais gestācijas vecums – *Estimated Gestational Age* [EGA] – 31 nedēļa; robežās no 26 līdz 36 nedēļām) un salīdzināta ar aptuveni 100 iznēsātiem zīdaiņiem (vidējais EGA 39 nedēļas; robežās no 37 līdz 42 nedēļām).

Imūnās atbildes reakcija priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem un iznēsātiem zīdaiņiem tika salīdzināta, proporcionāli novērtējot to subjektu skaitu, kuri sasniegta pneimokoku polisaharīdu IgG saistošo antivielu koncentrāciju $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 mēnesi pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa. Šī pieeja Prevenar 13 un Prevenar imunogenitātes salīdzināšanai tiek pamatota ar PVO vadlīnijām.

Vairāk nekā 85% zīdaiņu 1 mēnesi pēc vakcinācijas kursa tika sasniegta pneimokoku polisaharīdu IgG saistošo antivielu koncentrācija $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, izņemot 5. serotipam (71,7%), 6A serotipam (82,7%) un 6B serotipam (72,7%) priekšlaikus dzimušo zīdaiņu grupā. Šiem 3 serotipiem atbildes reakcija priekšlaikus dzimušo zīdaiņu grupā bija ievērojami zemāka nekā starp iznēsātajiem zīdaiņiem. Aptuveni vienu mēnesi pēc devas ievadīšanas maziem bērniem tāds pats antivielu koncentrācijas sliekšnis katrā grupā tika sasniegts $>97\%$, izņemot 3. serotipam (71% priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem un 79% iznēsātiem zīdaiņiem). Nav zināms, vai priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem imūnās atbildes reakcija rodas pret visiem serotipiem. Kopumā priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem serotipam specifisko IgG GMC bija zemāka nekā iznēsātiem zīdaiņiem.

Pēc vakcinācijas kursa zīdaiņiem OPA GMT bija līdzīgs priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, salīdzinājumā ar iznēsātiem zīdaiņiem, izņemot 5. serotipu, kas bija zemāks priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem. OPA GMT pēc devas ievadīšanas maziem bērniem, salīdzinājumā ar tiem, kam vakcinācija tika veikta zīdaiņa vecumā, bija līdzīgs vai zemāks 4 serotipiem (4, 14, 18C, 19F un), un statistiski ievērojami lielāks 6 serotipiem no 13 (1, 3, 5, 7F, 9V, un 19A) priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, salīdzinājumā ar 10 serotipiem no 13 (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, 23F un) iznēsātiem zīdaiņiem.

Bērni (12-59 mēnešus veci), kuriem veikts pilns imunizācijas kurss ar 7-valento Prevenar

Pēc vienreizējas Prevenar 13 devas ievadīšanas bērniem (12-59 mēnešus veciem), kuriem ir veikts pilns imunizācijas kurss ar 7-valento Prevenar (2 vai 3 devu primārais kurss plus revakcinācija), seruma IgG līmenis ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ un OPA titrs $\geq 1:8$ tika sasniegts vismaz 90 % gadījumu. Tomēr 3

(serotipi 1, 5 un 6A) no 6 papildus serotipiem tika uzrādīts zemāks IgG GMC un OPA GMT līmenis, salīdzinot ar tiem bērniem, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu Prevenar 13 vakcinācijas devu. GMC un GMTs zemāka līmeņa klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Nevakcinēti bērni (12-23 mēnešus veci)

Pētījumi nevakcinētiem bērniem (12-23 mēnešus veciem) ar 7-valento Prevenar pierādīja, ka nepieciešamas 2 devas, lai sasniegtu tādu seruma IgG koncentrāciju serotipiem 6B un 23F, kas līdzīga tam, ko izraisa 3 devu kurss zīdaiņiem.

Bērni un pusaudži 5 - 17 gadu vecumā

Atklātā pētījumā 592 veseliem bērniem un pusaudžiem, ieskaitot bērnus ar astmu (17,4%), kuriem var būt nosliece uz pneimokoku infekciju, Prevenar 13 izraisīja imūno atbildi pret visiem 13 serotipiem. Viena Prevenar 13 deva tika ievadīta 5 līdz 10 gadus veciem bērniem, kuri agrāk vakcinēti ar vismaz 1 Prevenar devu, un bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā, kuri iepriekš nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnu.

Gan bērniem 5 līdz 10 gadu vecumā, gan bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā imūnā atbilde uz Prevenar 13 nebija zemāka par Prevenar pret 7 kopīgajiem serotipiem un 6 papildus serotipiem Prevenar 13, salīdzinot ar imūno atbildi pēc ceturtās devas zīdaiņiem, kas vakcinēti 2, 4, 6 un 12-15 mēnešu vecumā, nosakot seruma IgG.

1 mēnesi pēc vakcinācijas OPA GMT bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā nebija zemāki par OPA GMT 5 līdz 10 gadu vecuma grupā 12 no 13 serotipiem (izņemot serotipu 3).

Imūnā atbilde pēc ievadīšanas subkutāni

Prevenar 13 ievadīšana subkutāni tika izvērtēta nesalīdzinošā pētījumā, apsekojot 185 veselus japāņu zīdaiņus un bērnus, kas saņēma 4 devas attiecīgi 2; 4; 6 un 12–15 mēnešu vecumā. Pētījumā konstatēja, ka drošums un imunogenitāte kopumā atbilda novērojumiem pētījumos par ievadīšanu intramuskulāri.

Prevenar 13 efektivitāte

Invazīva pneimokoku slimība

Anglijas Sabiedrības Veselības organizācijas publicētie dati rāda, ka četrus gadus pēc Prevenar ieviešanas kā divu devu primārās vakcinācijas kursu zīdaiņiem ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, un ar 94% vakcinācijas pārklājumu, Anglijā un Velsā tika ziņots par 7 vakcīnas serotipu izraisīto slimību samazināšanos par 98% (95% TI 95; 99). Attiecīgi četrus gadus pēc pāriešanas uz Prevenar 13 turpinājās 7 Prevenar serotipu izraisītās invazīvās pneimokoku slimības (IPS) izplatības samazinājums no 76% bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, līdz 91% bērniem 5–14 gadu vecumā. Ar serotipu saistītā samazināšanās visiem pieciem (5) Prevenar 13 ietvertajiem papildu serotipiem (netika novērotas serotipa 5 izraisītas IPS) dažādās vecuma grupās ir attēlota 2. tabulā un bija no 68% (serotipam 3) līdz 100% (serotipam 6A) bērniem līdz 5 gadu vecumam. Nozīmīga izplatības samazināšanās tika novērota arī lielāka vecuma grupās, kur netika veikta vakcinācija ar Prevenar 13 (netiešais efekts).

2. tabula. Ar serotipu saistīto gadījumu skaits un IPS izplatības samazināšanās 2013./2014. gadā salīdzinājumā ar 2008./2009.–2009./2010. gadu (2008./2010. gadu) pēc vecuma Anglijā un Velsā									
<5 gadu vecumā			5–64 gadu vecumā			≥65 gadu vecumā			
2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazināša	2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazinā	2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazināša	

			-nās (95% TI*)			-šanās (95% TI*)			-nās (95% TI*)
Prevenar 13 ietvertie papildu serotipi									
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%)**
19 A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<p>§ Samērots pēc serotipēto paraugu proporcijas, trūkstošā vecuma, kopsaucēja, salīdzinot ar 2009./2010. gadu un kopējo IPS tendenci līdz 2009./2010. gadam (pēc tam tendenču samērošana netika veikta).</p> <p>* 95% TI aprēķināts pēc Puasona intervāla, balstoties uz izkliedes koeficientu 2,1 saskaņā ar visu IPS datu modelēšanu par 2000.-2006. gadu pirms Prevenar ieviešanas.</p> <p>** p<0,005, ieskaitot 6A, kur p=0,002</p>									

Vidusauss iekaisums (VI)

Izraēlā veiktā, publicētā pētījumā, lietojot 2 devu primāro kursu ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, Prevenar 13 ietekme uz VI tika aprakstīta uz populāciju balstītā aktīvas novērošanas sistēmā ar timpanocentēzē iegūta vidusauss šķidruma uzņēmumu Izraēlas bērniem ar VI līdz 2 gadu vecumam.

Pēc Prevenar un attiecīgi pēc Prevenar 13 ieviešanas samazinājās izplatība no 2,1 gadījuma uz 0,1 gadījumu uz 1000 bērniem (95%) Prevenar serotipiem un serotipam 6A, kā arī samazinājās izplatība no 0,9 gadījumiem uz 0,1 gadījumu uz 1000 bērniem (89%) Prevenar 13 papildu serotipiem 1, 3, 5, 7F un 19A. Laika posmā no 2004. gada jūlija (pirms Prevenar ieviešanas) līdz 2013. gada jūnijam (pēc Prevenar 13 ieviešanas) kopējais pneimokoku izraisītais VI gadījumu skaits gadā samazinājās no 9,6 gadījumiem uz 2,1 gadījumu uz 1000 bērniem.

Pneimonija

Daudzcentru novērojuma pētījumā Francijā, salīdzinot laika posmus pirms un pēc pāriešanas no Prevenar uz Prevenar 13, par 16% (no 2060 uz 1725 gadījumiem) samazinājās sabiedrībā iegūtās pneimonijas (SIP) gadījumu skaits uzņemšanas nodaļās bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 15 gadiem. Samazināšanās par 53% (no 167 uz 79 gadījumiem) (p<0,001) bija SIP gadījumiem ar pleirālu izvīdumu, bet par 63% (no 64 uz 24 gadījumiem) (p<0,001) — mikrobioloģiski apstiprinātiem SIP

gadījumiem. Otrajā gadā pēc Prevenar 13 ieviešanas kopējais SIP gadījumu skaits, ko ierosināja Prevenar 13 papildu 6 vakcīnas serotipi, samazinājās no 27 uz 7 izolātiem (par 74%).

Visu ceļoņu izraisītas pneimonijas samazināšanās visspilgtāk izteikta bija jaunākajās vakcinācijas vecuma grupās ar samazināšanos par 31,8% (no 757 uz 516 gadījumiem) un 16,6% (no 64 uz 24 gadījumiem) attiecīgi vecumā <2 gadiem un 2 līdz 5 gadu vecumā. Gadījumu skaits vecākiem, galvenokārt nevakcinētiem bērniem (> 5 gadiem) pētījuma laikā nemainījās.

Nepārtrauktā uzraudzības sistēmā (no 2004. gada līdz 2013. gadam), lai aprakstītu Prevenar un attiecīgi Prevenar 13 ietekmi uz SIP bērniem līdz 5 gadu vecumam Dienvidizraēlā, lietojot divu devu primāro kursu ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, par 68% (95% TI 73; 61) samazinājās ambulatorie apmeklējumi, bet par 32% (95% TI 39; 22) — stacionēšana ar alveolāru SIP pēc Prevenar 13 ieviešanas, salīdzinot ar laika posmu pirms Prevenar ieviešanas.

Ietekme uz nazofaringeālu nēsāšanu

Uzraudzības pētījumā Francijā bērniem ar akūtu vidusauss iekaisumu, tika noteiktas izmaiņas pneimokoku serotipu nazofaringeālā (NF) nēsāšanā pēc Prevenar (7-valentā) ieviešanas un pēc tam arī pēc Prevenar 13 ieviešanas. Prevenar 13 ievērojami samazināja visu papildus 6 serotipu (un serotipa 6C) NF nēsāšanu un atsevišķu serotipu 6.c, 7F, 19A nēsāšanu, salīdzinot ar Prevenar. Nēsāšanas samazināšanās bija novērota arī serotipam 3 (2,5% vs 1,1%, $p = 0,1$). Nēsāšana netika novērota serotipiem 1 un 5.

Konjugētas pneimokoku vakcinācijas ietekme uz nazofaringeālu nēsāšanu tika pētīta randomizētā dubultmaskētā pētījumā, kurā zīdaiņi Izraēlā saņēma Prevenar 13 vai Prevenar (7-valentu) 2, 4, 6 un 12 mēnešu vecumā. Prevenar 13 ievērojami samazināja visu 6 papildus serotipu (un serotipa 6C) un atsevišķu serotipu 1, 6a, 6c, 7F, 19A iegūšanu NF ceļā, salīdzinājumā ar Prevenar. Samazināšanās netika novērota serotipam 3, un serotipam 5 kolonizācija bija pārāk reta, lai novērtētu ietekmi. Pārējiem 6 no atlikušajiem 7 kopīgajiem serotipiem novēroja līdzīgu NF nēsāšanu abu vakcīnu grupās; ievērojama samazināšanās tika novērota serotipam 19F.

Šajā pētījumā tika dokumentēta *S. pneumoniae* serotipu 19A, 19F, un 6A neuzņēmīguma samazināšanās pret vairākām antibiotikām. Samazināšanās bija robežās no 34% līdz 62%, atkarībā no serotipa un antibiotikas.

Prevenar (7-valentas vakcīnas) aizsargājošā efektivitāte zīdaiņiem un bērniem

7-valentā Prevenar efektivitāte vērtēta divos lielos pētījumos: Ziemeļkalifornijas (*the Northern California Kaiser Permanente* -NCKP) pētījumā un Somijas vidusauss iekaisuma pētījumā (*Finnish Otitis Media* - FinOM). Abi pētījumi bija randomizēti, dubultmaskēti, aktīvi kontrolēti pētījumi, kur zīdaiņus randomizēja Prevenar vai kontroles vakcīnas grupās (NCKP pētījumā kontrolei bija meningokoku C serogrupas CRM-konjugēta [MnCC] vakcīna; FinOM pētījumā –B hepatīta vakcīna) četru devu kursā 2, 4, 6 un 12-15 mēnešu vecumā. Šo pētījumu efektivitātes rezultāti (par invazīvu pneimokoku infekciju, pneimoniju un akūtu vidusauss iekaisumu) apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: 7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitātes kopsavilkums¹			
Tests	N	VE²	95% TI
NCKP: vakcīnas serotips, stacionārā ³	30258	97 %	85; 100
NCKP: klīniska pneimonija ar patoloģiskām izmaiņām krūškurvja rentgenā	23746	35 %	4; 56
NCKP: akūts vidusauss iekaisums (AVI) ⁴	23746		
Visas epizodes		7 %	4; 10
Recidivējošs AVI (3 epizodes 6 mēnešu laikā vai 4 epizodes gada laikā)		9 %	3; 15
Recidivējošs AVI (5 epizodes 6 mēnešu laikā vai 6 epizodes gada laikā)		23 %	7; 36
Ievietota timpanostomijas caurulīte		20,3 %	2; 35
FinVA: akūts vidusauss iekaisums	1662		
Visas epizodes		6 %	-4; 16
Visi pneimokoku izraisīti AVI		34 %	21; 45
Vakcīnas serotipu izraisīti AVI		57 %	44; 67
¹ Saskaņā ar protokolu			
² Vakcīnas efektivitāte			
³ 1995. gada oktobris līdz 1999. gada 20. aprīlis			
⁴ 1995. gada oktobris līdz 1998. gada 30. aprīlis			

Prevenar (7-valentas) vakcīnas efektivitāte

7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitāte (gan tiešais, gan netiešais efekts) pret pneimokoku infekciju ir pētīts gan divu, gan trīs devu zīdaiņu primārā kursa imunizācijas programmās, katrai ar revakcinācijas devām (4. tabula). Pateicoties Prevenar plašajai izmantošanai, invazīvu pneimokoku infekciju biežums ir pastāvīgi un būtiski samazinājies.

Izmantojot skrīninga metodi, serotipiem tika noteikta specifiskā efektivitāte pēc divām devām pret 6B un 23F serotipiem līdz 1 gada vecumam un Lielbritānijā tā bija attiecīgi 66 % (-29; 91 %) un 100 % (25; 100 %).

4. tabula: Kopsavilkums par 7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitāti pret invazīvu pneimokoku infekciju			
Valsts (ieviešanas gads)	Ieteicamā vakcinācijas shēma	Slimības samazināšanās, %	95 % TI
Lielbritānija (Anglija un Velsa) ¹ (2006.g.)	2, 4 un 13 mēneši	<u>Vakcīnas serotipi:</u> 2 devas līdz 1 gada vecumam: 85 %	49; 95 %
ASV (2000.g.)	2, 4, 6, +12-15 mēneši		
Bērni < 5 ²		Vakcīnas serotipi: 98 % Visi serotipi: 77 %	97; 99 % 73; 79 %
Personas ≥ 65 ³		Vakcīnas serotipi: 76 % Visi serotipi: 38 %	nav piemērots nav piemērots
Kanāda (Kvebeka) ⁴ (2004.g.)	2, 4 un 12 mēneši	<u>Visi serotipi:</u> 73 % <u>Vakcīnas serotipi:</u> divu devu zīdaiņu kursā: 99 % pabeigtā kursā: 100 %	nav piemērots 92, 100 % 82, 100 %
¹ Bērni līdz 2 gadu vecumam. Aprēķinātā vakcīnas efektivitāte 2008. gada jūnijā (Brūma metode). ² 2005. gada dati ³ 2004. gada dati ⁴ Bērni līdz 5 gadu vecumam. 2005. gada janvāris līdz 2007. gada decembris. Pilna efektivitāte standarta 2+1 kursam vēl nav pieejama.			

Akūts vidusauss iekaisums

Kopš vakcīnas iekļaušanas nacionālās imunizācijas programmās Prevenar efektivitāte 3+1 kursā novērota arī pret akūtu vidusauss iekaisumu un pneimoniju. Retrospektīvi vērtējot plašu ASV apdrošinātāju datu bāzi, bērniem līdz 2 gadu vecumam vizītes AVI dēļ samazinājās par 42,7 % (95 % TI, 42,4-43,1 %) un zāles AVI ārstēšanai tika parakstītas par 41,9 % mazāk, salīdzinot ar situāciju pirms vakcīnas reģistrācijas (2004. gads pret 1997.–1999.gadu). Līdzīgā analīzē hospitalizācijas un ambulatorās vizītes visu iemeslu pneimoniju dēļ samazinājās par attiecīgi 52,4 % un 41,1 %. Gadījumos, kas atzīti par pneimokoku pneimonijām, bērniem līdz 2 gadu vecumam novērotais hospitalizāciju un ambulatoro vizīšu samazinājums bija attiecīgi 57,6 % un 46,9 %, salīdzinot ar situāciju pirms vakcīnas reģistrācijas (2004.gads pret 1997.–1999.g.). Lai arī šāda veida novērojumu analīzēs nevar secināt tiešu cēloņu un sekū saistību, šie dati liek domāt, ka Prevenar ir būtiska loma glotādu slimību (AVI un pneimonijas) uzliesmojumu samazināšanā mērķa populācijā.

Pētījums par efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem

Efektivitāte pret vakcīnas tipa (VT) pneimokoku SIP un IPS tika vērtēta Nīderlandē veiktā plašā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – CAPiTA*). 84496 pacienti, kuru vecums bija vismaz 65 gadi, tika vienu reizi vakcinēti ar Prevenar 13 vai placebo, tos randomizējot attiecībā 1:1.

CAPiTA pētījumā tikai iesaistīti brīvprātīgie vecumā no 65 gadiem, un viņu demogrāfiskie un veselības stāvokļa rādītāji var atšķirties no datiem personām, kuriem nepieciešama vakcinācija.

Pirmais ar krūškurvja rentgenu apstiprinātais pneimonijas gadījums, kad bija nepieciešama hospitalizācija, tika identificēts apmēram 2 % šīs populācijas (n=1814 pacienti); no tiem 329 gadījumos tika apstiprināta pneimokoku izraisīta SIP, bet 182 gadījumi bija VT pneimokoku SIP protokola un modificētās plānotās ārstēšanas (*modified intent to treat – mITT*) populācijās. Analizējot primāro efektivitātes kritēriju (katrā protokola populācijā), tika reģistrētas 139 (49 Prevenar 13 un 90 placebo) VT-SIP pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 45,56 % (95,2 % TI; 21,82–62,49; p=0,0006).

Efektivitāte katrā protokola populācijā tika konstatēta arī diviem sekundārajiem efektivitātes kritērijiem. Nebakterēmiskas/neinvazīvas (NB/NI) pneimokoku SIP sekundārā efektivitātes kritērija gadījumā tika reģistrētas 93 (33 Prevenar 13 un 60 placebo) NB/NI VT pneimokoku SIP pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 45,00 % (95,2 % TI, 14,21–65,31; p=0,0067). IPS sekundārā efektivitātes kritērija gadījumā tika reģistrētas 35 (7 Prevenar 13 un 28 placebo) VT-IPS pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 75,00 % (95,2 % TI, 41,06–90,87; p=0,0005).

Aizsardzība pret VT pneimokoku SIP, NB/NI VT pneimokoku SIP un VT-IPS pirmo epizodi ilga visu pētījuma laiku, t.i., četrus gadus.

Pētījums netika izstrādāts, lai uzrādītu efektivitāti apakšgrupās, kā arī pacientu skaits vecuma grupā no 85 gadiem nebija pietiekams, lai tajā uzrādītu efektivitāti.

Imunogenitātes pētījumi pieaugušajiem vecumā ≥ 18 gadiem un gados vecākiem cilvēkiem

Pieaugušajiem aizsargājošo antivielu līmeņa sliekšnis pret polisaharīdu serotipa specifisku IgG koncentrāciju serumā nav noteikts. Lai novērtētu potenciālo spēju aizsargāt pret invazīvu pneimokoku infekciju un pneimoniju, visos pivotālajos klīniskajos pētījumos kā surogāta marķieris tika izmantots serotipa specifisks opsanofagocitējošo funkcionālo antivielu titrs (OPA). Vienu mēnesi pēc katras vakcinācijas tika aprēķināti OPA ģeometriskie vidējie titri. OPA titri tiek izteikti kā augstākā seruma atšķaidījuma apgrieztais lielums, kas samazina pneimokoku izdzīvošanu par vismaz 50 %.

Pivotāli pētījumi ar Prevenar 13 tika veikti, lai pierādītu, ka funkcionālo antivielu reakcija pret 13 serotipiem ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, un pret dažiem serotipiem tā ir augstāka, salīdzinot ar imūno atbildi pret 12 serotipiem, ja izmanto licencēto 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] vienu mēnesi pēc vakcinēšanas. Specifiskajā funkcionālajā antivielu titrā imūnā atbilde pret 6A serotipu, ko satur tikai Prevenar 13, uzrādīja četrcārtīgu pieaugumu, salīdzinot ar līmeni pirms imunizācijas.

Prevenar 13 imunogenitāte pētīta piecos klīniskajos pētījumos Eiropā un ASV dažādās vecuma grupās no 18 līdz 95 gadu vecumam. Šobrīd pieejami imunogenitātes dati par veiktajiem klīniskajiem pētījumiem ar Prevenar 13 pieaugušo grupā vecumā no 18 gadiem un vecākiem, ieskaitot tos pieaugušos, kuri ir 65 gadus veci un vecāki un kuri iepriekš saņēmuši vienu vai vairākas 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas piecus gadus pirms iesaistīšanās pētījumā. Katrā pētījumā iekļauti veseli un imunoloģiski veseli pieaugušie ar stabilu blakus saslimšanu stāvokli pētījuma sākumā, kas var veicināt pneimokoku infekciju (piem., hroniskas kardiovaskulāras slimības, hroniskas elpceļu slimības, ieskaitot astmu, nieru slimības un cukura diabēts, hroniskas aknu slimības, ieskaitot alkohola aknu slimības), kā arī pieaugušie ar tādiem riska faktoriem kā smēķēšana un alkoholisms.

Prevenar 13 imunogenitāte un drošība konstatēta pieaugušajiem, kuri ir 18 gadus veci un vecāki, ieskaitot arī tos, kuri iepriekš saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Pieaugušie, kuri iepriekš nav saņēmuši 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Tiešajā salīdzinošajā klīniskajā pētījumā, kas veikts pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem, pētījumā iesaistītie saņēma vienu devu Prevenar 13 vai vienu devu 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šī pētījuma ietvaros citi pieaugušie vecumā no 50 līdz 59 gadiem un vēl viena 18–49 gadus vecu pieaugušo grupa saņēma vienu devu Prevenar 13.

5. tabulā salīdzināti OPA ģeometriskie vidējie titri vienu mēnesi pēc devas saņemšanas vecuma grupā no 60 līdz 64 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, un vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13.

5. tabula: OPA ģeometriskie vidējie titri pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu (PPSV23), un pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar13^{a,b,c}

Serotips	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 attiecībā	
	50-59 gadi N=350-384	60-64 gadi N=359-404	60-64 gadi N=367-402	50-59 gadus veci attiecībā pret 60-64 gadus veciem	(95% TI)	pret PPSV23, 60-64 gadi	(95% TI)
	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% TI)	GMR	(95% TI)
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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 0.5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, ja divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 1.

^c Serotipam 6A[†], ko satur tikai Prevenar 13, tika noteikta statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija, ja divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 2.

Pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem OPA ģeometriskie vidējie titri ar Prevenar 13 ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu pret divpadsmit serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Pret 9 serotipiem OPA titri konstatēti kā statistiski nozīmīgāki to vidū, kuri saņēma Prevenar 13.

Pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem OPA ģeometriskie vidējie titri pret visiem 13 serotipiem ar Prevenar 13 ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar imūno atbildi pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem. 9 serotipos imūnā atbilde ir saistīta ar vecumu, jo pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem imūnā atbilde ir statistiski nozīmīgāka nekā pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem.

Visiem pieaugušajiem ≥ 50 gadiem, kuri saņēma vienu devu Prevenar 13, OPA titri pret 6A serotipu bija nozīmīgi lielāki nekā pieaugušajiem ≥ 60 gadiem, kuri saņēma vienu devu 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Vienu gadu pēc vakcinācijas ar Prevenar 13 OPA titri bija samazinājušies, salīdzinot ar vienu mēnesi pēc vakcinācijas, tomēr OPA titri pret visiem serotipiem saglabājās augstāki nekā sākotnējā stāvoklī:

	Sākotnējie OPA ģeometriskie vidējie titri	OPA ģeometriskie vidējie titri vienu gadu pēc Prevenar 13
Pieaugušie vecumā no 50 līdz 59 gadiem, kuri iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	no 5 līdz 45	no 20 līdz 1234
Pieaugušie vecumā no 60 līdz 64 gadiem, kuri iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	no 5 līdz 37	no 19 līdz 733

6. tabulā ir parādīti OPA ģeometriskie vidējie titri pēc vienas Prevenar 13 devas ievadīšanas 18–49 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar 60–64 gadus veciem pacientiem.

6. tabula. OPA ģeometriskie vidējie titri 18–49 un 60–64 gadus veciem pacientiem, kam ievadīts Prevenar 13^{a, b}				
	18–49 gadus veci pacienti n = 836–866	60–64 gadus veci pacienti n = 359–404	18–49 gadus veci pacienti salīdzinājumā ar 60–64 gadus veciem pacientiem	
Serotips	GMT^b	GMT^b	GMR	(95 % TI^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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95 % TI robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka par 0,5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, jo divpusējā 95 % TI zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka par 1.

^c Attiecības ticamības intervāli (TI) ir ticamības intervālu atpakaļpārveidojumi, pamatojoties uz parametru logaritmu vidējo atšķirību Stjudenta t sadalījumā.

18–49 gadus veciem pieaugušajiem visu Prevenar 13 serotipu OPA ģeometriskie vidējie titri nebija mazāki par 60–64 gadus vecu pieaugušo atbildes reakciju uz Prevenar 13.

Vienu gadu pēc vakcinācijas ar Prevenar 13 OPA titri salīdzinājumā ar stāvokli pēc viena mēneša bija samazinājušies, tomēr visu serotipu titri bija lielāki par sākotnējiem.

	Sākotnējais OPA ģeometriskais vidējais titrs	OPA ģeometriskais vidējais titrs vienu gadu pēc Prevenar 13 ievadīšanas
18–49 gadus veci pieaugušie, kas iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	no 5 līdz 186	no 23 līdz 2948

Pieaugušie, kuri iepriekš ir saņēmuši 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Imūnās atbildes pret Prevenar 13 un 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu tika salīdzinātas tiešajā salīdzinošajā pētījumā pieaugušajiem vecumā ≥ 70 gadiem, kuri bija saņēmuši vienu devu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas.

7. tabulā salīdzināti OPA ģeometriskie vidējie titri vienu mēnesi pēc devas saņemšanas ≥ 70 gadus veciem pieaugušajiem, kuri jau iepriekš vakcināti ar pneimokoku polisaharīdu, un pētījuma ietvaros saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

7. tabula – OPA ģeometriskie vidējie titri ≥ 70 gadus veciem pieaugušajiem, kuri jau iepriekš vakcināti ar pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, un pētījuma ietvaros saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA ģeometriskie vidējie titri attiecībā pret PPSV23	
Serotips	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95 % TI)
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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 0.5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, ja divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 1.

^c Serotipam 6A[†], ko satur tikai Prevenar 13, tika noteikta statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija, ja divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 2.

Pieaugušajiem, kuri saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas, OPA ģeometriskie vidējie titri ar Prevenar 13 bija bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu pret divpadsmit serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Turklāt, šajā pētījumā statistiski nozīmīgi augstāki OPA ģeometriskie vidējie titri tika konstatēti pret 10 no 12 serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Imūnās atbildes pret 6A serotipu bija statistiski nozīmīgi augstākas pēc vakcinēšanas ar Prevenar 13, nekā pēc 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnas.

Gadu pēc vakcīnas Prevenar 13 saņemšanas 70 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem, kuri bija saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas, OPA

titri bija samazinājušies, salīdzinot ar rādītājiem mēnesi pēc vakcinācijas, tomēr, OPA titri pret visiem serotipiem saglabājās augstāki nekā sākotnējā stāvoklī:

	Sākotnējie OPA ģeometriskie vidējie titri	OPA ģeometriskie vidējie titri vienu gadu pēc Prevenar 13
≥ 70 gadus veci pieaugušie, kuri saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas	9 līdz 122	18 līdz 381

Imūnās atbildes reakcija īpašās pacientu grupās

Indivīdiem ar tālāk aprakstītajām saslimšanām ir lielāks pneimokoku infekcijas risks. Prevenar 13 lietošanas izraisītā antivielu līmeņa klīniskā nozīme šajās īpašajās populācijās nav zināma.

Sirpjveida šūnu anēmija

Francijā, Itālijā, Lielbritānijā, ASV, Libānā, Ēģiptē un Saūda Arābijā tika veikts atklāts vienas grupas pētījums ar divām Prevenar 13 devām, ievadītām ar 6 mēnešu starplaiku. Pētījums tika veikts 158 bērniem un pusaudžiem ≥6–<18 gadu vecumā ar sirpjveida šūnu anēmiju, kuri iepriekš bija vakcināti ar vienu vai vairākām 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devām vismaz 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Pēc pirmās vakcinācijas Prevenar 13 izraisītais antivielu līmenis, kas izteikts gan ar IgG GMC, gan OPA GMT, bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā pirms vakcinācijas. Pēc otrās devas ievadīšanas imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija pēc pirmās devas. Vienu gadu pēc otrās devas ievadīšanas ar IgG GMC un OPA GMT palīdzību noteiktais antivielu līmenis bija augstāks nekā pirms pirmās Prevenar 13 devas, izņemot 3. un 5. serotipa IgG GMC līmeni, kas bija skaitliski līdzīgs.

Prevenar (7-valentā) papildu imunogenitātes dati: bērni ar sirpjveida šūnu anēmiju

Prevenar imunogenitāti pētīja atklātā, daudzcentru pētījumā 49 zīdaiņiem ar sirpjveida šūnu anēmiju. Bērni bija vakcināti ar Prevenar (3 devas ar viena mēneša starplaiku, sākot no 2 mēnešu vecuma), un 46 no šiem bērniem 15–18 mēnešu vecumā saņēma arī 23-valentā pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Pēc primārās imunizācijas 95,6% subjektu antivielu līmenis pret visiem septiņiem Prevenar sastāvā esošiem serotipiem bija vismaz 0,35 µg/ml. Pēc polisaharīdu vakcīnas ievadīšanas novēroja nozīmīgu antivielu koncentrācijas paaugstināšanos pret septiņiem serotipiem, liecinot, ka imunoloģiskā atmiņa ir labi izveidojusies.

HIV infekcija

Pneimokoku vakcīnu vēl nesaņēmuši bērni un pieaugušie

Iepriekš nevakcināti, ar HIV inficēti bērni un pieaugušie ar CD4 ≥200 šūnu/µl (vidēji 717,0 šūnām/µl) un vīrusu slodzi <50000 kopiju/ml (vidēji 2090,0 kopiju/ml), kuriem nebija aktīvas ar AIDS saistītas slimības, saņēma 3 Prevenar 13 devas. Saskaņā ar vispārējiem ieteikumiem, vēlāk tika ievadīta viena 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas deva. Vakcīnas tika ievadītas pēc 1 mēnesi ilga starplaika. Aptuveni 1 mēnesi pēc katras vakcīnas devas ievadīšanas tika analizētas 259–270 vērtējamo subjektu imūnās atbildes. Pēc pirmās Prevenar 13 devas radās antivielu līmenis (tas tika noteikts ar IgG GMC un OPA GMT palīdzību), kas bija statistiski nozīmīgi augstāks par līmeni pirms vakcinācijas. Pēc otrās un trešās Prevenar 13 devas imūnās atbildes bija līdzīgas vai intensīvākas par tām, kas tika novērotas pēc pirmās devas.

Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Pieaugušie ar HIV infekciju vecumā ≥ 18 gadiem ar $CD4 \geq 200$ šūnu/ μ l (vidēji 609,1 šūna/ μ l) un vīrusu slodzi $< 50\,000$ kopiju/ml (vidēji 330,6 kopijas/ml), kam nebija aktīvas ar AIDS saistītas slimības un kuri iepriekš bija vakcināti ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, kas tika ievadīta vismaz 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā, saņēma trīs Prevenar 13 devas – pētījumā iekļaušanas brīdī, 6 mēnešus un 12 mēnešus pēc pirmās Prevenar 13 devas. Imūnās atbildes reakcija tika novērtēta 231-255 pētāmajām personām aptuveni vienu mēnesi pēc katras Prevenar 13 devas. Pēc pirmās devas Prevenar 13 izraisītais antivielu līmenis, kas izteikts gan ar IgG GMC, gan OPA GMT, bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā pirms vakcinācijas. Pēc otrās un trešās Prevenar 13 devas imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija pēc pirmās devas, vai labāka. 162 no pētījuma subjektiem iepriekš bija saņēmuši vienu 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devu, 143 subjekti- divas un 26 subjekti- vairāk nekā divas 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas. Subjektiem, kuri iepriekš bija saņēmuši divas vai vairāk 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas, imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija subjektiem kuri iepriekš bija saņēmuši vienu devu.

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija

Bērniem un pieaugušajiem, kam vismaz divu gadu vecumā ir veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HSCT) un ir bijusi pilnīga hematoloģiska fona slimības remisija vai ļoti laba daļēja remisija limfomas un mielomas gadījumos, saņēma trīs Prevenar 13 devas ar vismaz 1 mēnesi ilgu laiku starp devām. Pirmā deva tika ievadīta 3–6 mēnešus pēc HSCT. Prevenar 13 ceturtā (revakcinācijas) deva tika ievadīta 6 mēnešus pēc trešās devas. Saskaņā ar vispārējiem ieteikumiem, 1 mēnesi pēc Prevenar 13 ceturtās devas ievadīšanas tika ievadīta viena 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas deva. Aptuveni 1 mēnesi pēc vakcinācijas ar IgG GMC palīdzību tika analizētas 168–211 vērtējamo subjektu imūnreakcijas. Katra Prevenar 13 deva paaugstināja antivielu līmeni. Visu serotipu gadījumos pēc Prevenar 13 ceturtās devas ievērojami pastiprinājās imūnā atbilde (salīdzinājumā ar imūno atbildi pēc trešās devas). Funkcionējošo antivielu titri (OPA titri) šajā pētījumā netika analizēti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti, lokālo panesamību un reprodukcijas un attīstības toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Dzintarskābe
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. apakšpunktā.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C). Nesasaldēt.

Prevenar 13 ir stabils četras dienas temperatūrā līdz 25°C. Šī perioda beigās Prevenar 13 jāizlieto vai jāiznīcina. Šie dati ir paredzēti veselības aprūpes speciālistiem kā padoms īslaicīgu temperatūras noviržu gadījumos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml suspensija injekcijām pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuļa aizbāzni (lateksu nesaturoša hlorbutila gumija) un aizsargvāciņu (lateksu nesaturoša izoprēna brombutila gumija).

Iepakojumā 1 vai 10 pilnšļircēs, ar adatām vai bez tām, un lielajos iepakojumos ir 5 iepakojumi, katrā 10 pilnšļircēs, ar adatām vai bez tām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Uzglabājot var izveidoties baltas nogulsnes un dzidrs slānis virs tā. Tā nav bojāšanās pazīme.

Pirms gaisa izvadīšanas no šļircēs vakcīna kārtīgi jāsakrata, lai iegūtu homogēnu baltu suspensiju. Tā pirms ievadīšanas vizuāli jāapskata, lai konstatētu, vai nav izveidojušās sīkas daļiņas un/vai mainījies fizikālais stāvoklis. Ja saturs izskatās savādāk nekā tam vajadzētu būt, nelietojiet to.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 09. decembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prevenar 13 suspensija injekcijām vienas devas flakonā
Pneimokoku polisaharīdu konjugēta vakcīna (13-valenta, adsorbēta)
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 devas (0,5 ml) sastāvs:

Pneimokoku polisaharīds, 1. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 3. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 4. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 5. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 6A ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 6B ¹ serotips	4,4 µg
Pneimokoku polisaharīds, 7F ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 9V ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 14. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 18C ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 19A ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 19F ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 23F ¹ serotips	2,2 µg

¹Konjugēts ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu, adsorbēts uz alumīnija fosfāta.

1 deva (0,5 ml) satur aptuveni 32 µg CRM₁₉₇ nesējproteīna un 0,125 mg alumīnija.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām vienas devas flakonā.
Vakcīna ir homogēna balta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aktīva imunizācija, lai aizsargātu zīdaiņus, bērnus un pusaudžus vecumā no 6 nedēļām līdz 17 gadiem no *Streptococcus pneumoniae* izraisītām invazīvām slimībām, pneimonijas un akūta vidusauss iekaisuma.

Aktīva imunizācija, lai aizsargātu pieaugušos vecumā ≥ 18 gadiem un gadus vecākus cilvēkus no *Streptococcus pneumoniae* izraisītām invazīvām pneimokoku infekcijām un pneimonijas.

Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu, lai iegūtu informāciju par aizsardzību pret specifiskiem pneimokoku serotipiem.

Prevenar 13 ir jālieto saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem, ņemot vērā invazīvās slimības un pneimonijas risku dažādās vecuma grupās, esošās blakusslimības un serotipu epidemioloģijas atšķirības dažādos ģeogrāfiskos reģionos.

4.2. Devas un lietošanas veids

Prevenar 13 imunizācijas grafikam jābūt pamatotam ar oficiālām rekomendācijām.

Devas

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Zīdaiņiem, kuri saņem pirmo Prevenar 13 devu, vakcinācijas kursu iesaka pabeigt ar Prevenar 13.

Zīdaiņi vecumā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem

Trīs devu primārais kurss

Ieteicamais imunizācijas kurss sastāv no četrām devām, katra 0,5 ml. Primārais zīdaiņu imunizācijas kurss sastāv no trim devām, pirmo devu parasti ievada 2 mēnešu vecumā, un intervāls starp devām ir vismaz 1 mēnesis. Pirmo devu var ievadīt, sākot no 6 nedēļu vecuma. Ceturto devu (revakcināciju) rekomendē 11 - 15 mēnešu vecumā.

Dīvu devu primārais kurss

Ja Prevenar 13 ir iekļauts zīdaiņu standarta imunizācijas programmā, var izmantot citu kursu, kas sastāv no trim devām, katra 0,5 ml. Pirmo devu var ievadīt no 2 mēnešu vecuma, otro devu – pēc 2 mēnešiem. Trešo devu (revakcināciju) rekomendē 11 - 15 mēnešu vecumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi (< 37 gestācijas nedēļas)

Priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem ieteiktais imunizācijas kurss sastāv no četrām devām – katra pa 0,5 ml. Primārais zīdaiņu vakcinācijas kurss sastāv no trim devām, pirmo devu ievadot 2 mēnešu vecumā un ievērojot vismaz 1 mēneša starplaiku starp devām. Pirmo devu var ievadīt arī jau sešu nedēļu vecumā. Ceturto devu (revakcināciju) iesaka ievadīt starp 11. un 15. dzīves mēnesi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nevakcinēti zīdaiņi un bērni \geq 7 mēnešu vecumā

7 - 11 mēnešus veci zīdaiņi

Divas devas, katra 0,5 ml, intervāls starp devām vismaz 1 mēnesis. Trešo devu rekomendē otrajā dzīves gadā.

12 - 23 mēnešus veci bērni

Divas devas, katra 0,5 ml, intervāls starp devām vismaz 2 mēneši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2 - 17 gadus veci bērni un pusaudži

Viena 0,5 ml deva.

Prevenar 13 vakcinācijas grafiks zīdaiņiem un bērniem, kuri iepriekš vakcinēti ar Prevenar (7-valentu) (*Streptococcus pneumoniae* 4., 6B, 9V, 14., 18C, 19F un 23F serotipi)

Prevenar 13 satur tos pašus septiņus serotipus, kas ir Prevenar sastāvā, izmantojot tādu pašu nesējproteīnu CRM₁₉₇.

Zīdaiņiem un bērniem, kuriem vakcinācija uzsākta ar Prevenar, to var nomainīt uz Prevenar 13 jebkurā vakcinācijas kursa posmā.

Mazi bērni (12-59 mēnešus veci), kuri pilnībā imunizēti ar 7-valento Prevenar

Maziem bērniem, kuriem ir veikta pilnīga imunizācija ar 7-valento Prevenar, jāsaņem viena 0,5 ml Prevenar 13 deva, lai izraisītu imūno atbildi pret 6 papildus serotipiem. Šī 0,5 ml Prevenar 13 deva jāievada ne ātrāk kā 8 nedēļas pēc pēdējās 7-valentā Prevenar devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5-17 gadus veci bērni un pusaudži

Bērni 5 līdz 17 gadu vecumā var saņemt vienu Prevenar 13 devu, ja tie iepriekš ir vakcinēti ar vienu vai vairākām Prevenar devām. Šī Prevenar 13 deva jāievada vismaz 8 nedēļas pēc pēdējās Prevenar (7-valentā) devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie vecumā ≥ 18 gadiem un gados vecāki cilvēki

Viena deva.

Revakcinācijas nepieciešamība ar sekojošu Prevenar 13 devu nav noteikta.

Neatkarīgi no iepriekšējā pneimokoku vakcinācijas statusa, ja 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošana tiek uzskatīta par lietderīgu, Prevenar 13 jāievada vispirms (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Indivīdi ar blakusslimšanām, kas var veicināt uzņēmību pret invazīvu pneimokoku infekciju (piemēram, ar sirpjveida šūnu anēmiju vai HIV infekciju), arī iepriekš vakcinētie ar vienu vai vairākām 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devām, var saņemt vismaz vienu Prevenar 13 devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Cilvēkiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT) ieteicamajā imunizācijas sērijā ir četras 0,5 ml Prevenar 13 devas. Pirmajā sērijā ir trīs devas - pirmā deva ir jāievada 3–6 mēnešus pēc HSCT, un starp devām ir jābūt vismaz 1 mēnesi ilgām starplaikam. Ceturto (revakcinācijas) devu ieteicams ievadīt sešus mēnešus pēc trešās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ievadīšanas veids

Vakcīna jāievada intramuskulāras injekcijas veidā. Ieteicamās injicēšanas vietas ir augšstilba priekšējā sānu virsma (*musculus vastus lateralis*) zīdaiņiem vai deltveida muskulis augšdelmā bērniem un pieaugušajiem.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai pret difterijas toksoīdu.

Tāpat kā citu vakcīnu gadījumā, Prevenar 13 ievadīšana jāatliek pacientiem, kuriem ir akūta, smaga febrīla slimība. Tomēr viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav iemesls vakcinācijas atlikšanai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Prevenar 13 nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Tāpat kā visu injicējamo vakcīnu gadījumā, vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai medicīniskai palīdzībai un uzraudzībai reti iespējamu anafilaktisku reakciju gadījumā, kas rodas pēc vakcīnas ievadīšanas.

Šo vakcīnu intramuskulāras injekcijas veidā nedrīkst ievadīt cilvēkiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem asinsreces traucējumiem, kas varētu būt kontrindikācija intramuskulārai injekcijai, taču vakcīnu drīkst ievadīt subkutāni, ja vien iespējamais ieguvums pārliecinoši atsver ievadīšanas risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Prevenar 13 aizsargās tikai pret tiem *Streptococcus pneumoniae* serotipiem, kas iekļauti vakcīnā, un neaizsargās pret citiem mikroorganismiem, kas izraisa invazīvas slimības, pneimoniju vai vidusausu iekaisumu. Tāpat kā jebkura vakcīna, arī Prevenar 13 var neaizsargāt visus indivīdus, kas saņēmuši

vakcināciju pret pneimokoku infekciju. Lai iegūtu jaunāko epidemioloģisko informāciju, kas attiecas uz Jūsu valsti, vērsieties atbilstošajā valsts iestādē.

Cilvēkiem ar imūnās sistēmas traucējumiem imunosupresīvās terapijas, ģenētiska defekta, cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas (HIV) vai citu iemeslu dēļ aktīvā imunizācijā var būt samazināta antivielu veidošanās.

Prevenar 13 drošuma un imunogenitātes dati ir pieejami par ierobežotu pacientu skaitu ar sirpjveida šūnu anēmiju, HIV infekciju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Prevenar 13 drošuma un imunogenitātes dati nav pieejami par pacientiem ar citiem specifiskiem imunitātes traucējumiem (piem., ar ļaundabīgiem audzējiem vai ar nefrotisko sindromu), tādēļ vakcinācija jāizvērtē individuāli.

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t. i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Klīniskajos pētījumos Prevenar 13 izraisīja imūno atbildi pret visiem trīspadsmit vakcīnā iekļautajiem serotipiem. Imūnā atbilde pret 3. serotipu pēc revakcinācijas devas nepārsniedza līmeni, kas tika novērots pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz imūnās atmiņas ierosināšanu pret 3. serotipu nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Reaģējušo personu funkcionālo antivielu titru attiecības (OPA titri $\geq 1:8$) pret 1., 3. un 5. serotipiem bija augstas. Tomēr OPA ģeometriskie vidējie titri pret šiem serotipiem bija zemāki kā pret pārējiem papildu vakcīnas serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsargājošo efektivitāti nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka 7-valentā Prevenar vakcīna (trīs devas primārajā kursā) izraisa labu imūno reakciju zīdaiņiem ar sirpjveida šūnu slimību, un tās drošums ir līdzīgs zema riska grupām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem, jāsaņem vecumam atbilstošs Prevenar 13 vakcinācijas kurss (skatīt 4.2. apakšpunktu). Konjugētas pneimokoku vakcīnas lietošana neaizstāj 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošanu 2 gadus veciem un vecākiem bērniem ar augstu *Streptococcus pneumoniae* izraisītu invazīvu slimību risku (piem., bērniem ar sirpjveida šūnu slimību, aspleniju, HIV infekciju, hroniskām slimībām vai novājinātu imunitāti). Ja vien tiek rekomendēts, tad paaugstināta riska bērniem pēc 24 mēnešu vecuma un iepriekš jau vakcinētiem ar Prevenar 13 jāsaņem 23-valenta pneimokoku polisaharīdu vakcīna. Intervālam starp 13-valentu pneimokoku konjugētu vakcīnu (Prevenar 13) un 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu jābūt ne mazākam par 8 nedēļām. Nav datu, kas liecinātu, ka 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas ievadīšana nevakcinētiem vai iepriekš ar Prevenar 13 vakcinētiem bērniem radītu samazinātu atbildes reakciju pret turpmākām Prevenar 13 devām.

Primārai imunizēšanai ordinējot vakcīnas ļoti neiznēsātiem (priekšlaicīgi dzimušiem) zīdaiņiem (kas dzimuši ≤ 28 grūtniecības nedēļās), īpaši tiem, kam anamnēzē ir elpošanas sistēmas nepietiekama brieduma pazīmes, jāapsver iespējama apnojas risks un nepieciešamība uzraudzīt zīdaiņa elpošanu 48 - 72 stundas pēc vakcīnas ievadīšanas. Vakcinēšana šai zīdaiņu grupai sniedz lielu ieguvumu, tāpēc to nedrīkst atlikt vai no tās atteikties.

Vakcīnas serotipiem aizsardzība pret vidusauss iekaisumu iespējama mazāka nekā pret invazīvu slimību. Tā kā vidusauss iekaisumu izraisa daudzi citi mikroorganismi, ne tikai pneimokoku serotipi, kas iekļauti vakcīnā, sagaidāmā aizsardzība pret vidusauss iekaisumu kopumā ir zema (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja Prevenar 13 tiek lietots vienlaikus ar Infanrix hexa (DTPa HBV-IPV/Hib), tad novēroto febrīlo reakciju biežums ir līdzīgs tam, kas novērots Prevenar (7-valentu) un Infanrix Hexa vienlaikus lietošanas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tika novērots palielināts ziņojumu skaits par krampjiem

(ar vai bez drudža) un hipotonijas-hiporeaktivitātes epizodēm (HHE), lietojot Prevenar 13 vienlaikus ar Infanrix hexa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bērniem ar krampju lēkmēm vai drudža izraisītiem krampjiem anamnēzē, kā arī visiem bērniem, kuriem Prevenar 13 tiek ievadīts kopā ar veselu šūnu garā klepus vakcīnu, atbilstoši vietējām ārstēšanas vadlīnijām jānodrošina temperatūru pazeminoši līdzekļi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Prevenar 13 var ievadīt vienlaikus ar jebkuriem šo vakcīnu antigēniem gan monovalentu, gan kombinētu vakcīnu veidā: difterijas, stingumkrampju, acelušā vai veselu šūnu garā klepus, b tipa *Haemophilus influenzae*, inaktivēta poliomiēlīta, B hepatīta (attiecībā uz Infanrix hexa skatīt 4.4. apakšpunktu), meningokoku C serotipa, masalu, cūciņu, masaliņu, vējbaku un rotavīrusa vakcīnu.

Prevenar 13 var arī ievadīt 12–23 mēnešu vecumā vienlaicīgi ar stingumkrampju toksoīda konjugēto meningokoku polisaharīdu A, C, W un Y serogrupas vakcīnu bērniem, kuri ir atbilstoši vakcinēti ar Prevenar 13 (ņemot vērā vietējās vadlīnijas).

Dati no pēcreģistrācijas klīniskā pētījuma, kurā tika izvērtēta pret drudža līdzekļu (ibuprofēna un paracetamola) profilaktiskas lietošanas ietekme uz imūno atbildi pret Prevenar 13, liecina, ka paracetamola vienlaikus lietošana vai lietošana vakcinācijas dienā var samazināt imūno atbildi pēc Prevenar 13 kursa zīdaiņiem. Atbildes reakcija uz revakcināciju, kas tika veikta pēc 12 mēnešiem, bija neizmainīta. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Dati par vienlaikus lietošanu ar citām vakcīnām pašlaik nav pieejami.

Pieaugušie 18 līdz 49 gadu vecumā

Dati par lietošanu vienlaikus ar citām vakcīnām nav pieejami.

Pieaugušie vecumā no 50 gadiem un vecāki

Prevenar 13 var ievadīt vienlaikus ar sezonālo trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV).

Divos pētījumos pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem un 65 gadus veciem un vecākiem tika pierādīts, ka Prevenar 13 var lietot vienlaicīgi ar trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV). Atbildes reakcija uz visiem trim TIGV antigēniem bija līdzīga gan ievadot TIGV vienu pašu, gan vienlaicīgi ar Prevenar 13.

Atbildes reakcija uz Prevenar 13 bija mazāk izteikta, ievadot to vienlaicīgi ar TIGV, salīdzinot ar gadījumiem, kad Prevenar 13 tika ievadīts viens pats, kaut gan netika novērota ilgtermiņa iedarbība uz antivielu līmeni asinīs.

Trešajā pētījumā piedalījās pieaugušie vecumā no 50 līdz 93 gadiem. Pētījumā tika atklāts, ka Prevenar 13 var lietot vienlaicīgi ar sezonālo kvadrivalento inaktivēto gripas vakcīnu (QIV). Imūnās atbildes reakcijas uz visiem četriem QIV celmiem nebija mazāk izteiktas, lietojot Prevenar 13 vienlaicīgi ar QIV, salīdzinājumā ar rādītājiem, kad QIV tika lietota atsevišķi.

Imūnās atbildes reakcijas uz Prevenar 13 nebija mazāk izteiktas, lietojot Prevenar 13 vienlaicīgi ar QIV, salīdzinājumā ar rādītājiem, kad Prevenar 13 tika lietots atsevišķi. Lietojot vienlaicīgi ar trivalento vakcīnu, imūnās atbildes reakcijas uz daļu no pneimokoka serotipiem bija zemākas, ja abas vakcīnas tika ievadītas vienlaicīgi.

Vienlaicīga lietošana ar citām vakcīnām nav izvērtēta.

Dažādas injicējamās vakcīnas jāievada atšķirīgās vakcinācijas vietās.

Prevenar 13 un 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas vienlaicīga ievadīšana nav pētīta. Klīniskajos pētījumos imūnā atbildes reakcija bija mazāk izteikta pret visiem serotipiem gadījumos, kad Prevenar 13 tika ievadīts vienu gadu pēc 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošanas, salīdzinājumā ar gadījumiem, kad Prevenar 13 tika ievadīts ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš nevakcinētiem subjektiem. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par pneimokoku 13-valentā konjugāta vakcīnas lietošanu grūtniecēm, tādēļ jāizvairās no Prevenar 13 lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pneimokoku 13-valentā konjugāta vakcīna izdalās mātes pienā.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Prevenar 13 neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības, kas minētas 4.8. apakšpunktā "Nevēlamās blakusparādības", var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pēcreģistrācijas periodā saņemto ziņojumu analīze liecina par potenciālu krampju (ar vai bez drudža) un HHE riska paaugstināšanos, salīdzinot grupas, kurās Prevenar 13 tika lietots kopā ar Infanrix hexa, un grupas, kurās tika lietots tikai Prevenar 13.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības visās vecuma grupās ir uzskaitītas šajā apakšpunktā katrā orgānu sistēmas klasē to sastopamības biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums tiek noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Vakcīnas drošums vērtēts kontrolētos klīniskajos pētījumos, kur 14267 devas tika ievadītas 4429 veselīgiem zīdaiņiem no 6 nedēļu vecuma pirmās vakcinācijas laikā un 11-16 mēnešu vecumā kā revakcinācija. Visos klīniskajos pētījumos zīdaiņiem Prevenar 13 ievadīja kopā ar standarta pediatrikām vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu drošums tika izvērtēts arī 354 iepriekš nevakcinētiem bērniem (vecumā no 7 mēnešiem līdz 5 gadiem).

Visbiežāk novērotās blakusparādības bērniem vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem bija reakcija vakcinācijas vietā, drudzis, uzbudināmība, samazināta ēstgriba, miegainība un/vai miega traucējumi.

Klīniskajā pētījumā bērniem, kuri vakcināti 2, 3 un 4 mēnešu vecumā, drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ biežāk bija bērniem, kuri saņēma Prevenar (7-valentu) vienlaikus ar Infanrix hexa (28,3% līdz 42,3%) salīdzinājumā ar bērniem, kuri saņēma tikai Infanrix hexa (15,6% līdz 23,1%). Pēc revakcinācijas devas 12 līdz 15 mēnešu vecumā par drudzi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ziņoja 50,0% bērnu, kuri saņēma vienlaikus Prevenar (7-valentu) un Infanrix hexa, salīdzinājumā ar 33,6% bērnu, kuri saņēma tikai Infanrix hexa. Šīs reakcijas galvenokārt bija vidēji smagas (temperatūra 39°C vai zemāka) un īslaicīgas.

Primārā Prevenar 13 kursa laikā reakcijas vakcinācijas vietā biežāk tika novērotas bērniem, kuri vecāki par 12 mēnešiem, salīdzinājumā ar zīdaiņiem.

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos Prevenar 13 drošuma profils bija līdzīgs Prevenar drošumam. Tālāk raksturotais drošuma profils balstās uz klīniskajos pētījumos iegūtiem datiem par vakcināciju ar Prevenar 13:

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā sejas tūska, aizdusa, bronhu spazmas.

Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: Krampji (tai skaitā febrīlie krampji)

Reti: Hipotonijas-hiporeaktivitātes epizode.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: Samazināta apetīte.

Bieži: Vemšana; caureja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: Izsitumi

Retāk: Nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Drudzis; uzbudināmība; vakcinācijas vietas eritēma, sacietējums/pietūkums vai sāpes/jutīgums; miegainība; slikts miegs.

Vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums 2,5–7,0 cm (pēc revakcinācijas devas vecākiem bērniem [2 - 5 gadus veciem]).

Bieži: Drudzis $> 39^{\circ}\text{C}$; kustību traucējumi vakcinācijas vietā (sāpju dēļ); vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums 2,5–7,0 cm (pēc zīdaiņu kursa).

Retāk: Vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums $> 7,0$ cm; raudulība.

Prevenar 13 pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Lai gan šīs blakusparādības netika novērotas Prevenar 13 klīniskajos pētījumos zīdaiņiem un bērniem, uzskata, ka tās ir Prevenar 13 blakusparādības, jo tās tika ziņotas pēcreģistrācijas periodā. Tā kā šīs reakcijas tika ziņotas spontānos ziņojumos, to sastopamības biežumu nevar noteikt, un tādēļ tas tiek uzskatīts kā „nav zināms”.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Limfadenopātija (lokālizējas vakcinācijas vietas reģionā).

Imūnās sistēmas traucējumi

Anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas ieskaitot šoku; angioneirotiska tūska.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Multiformā eritēma.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Nātrene vakcinācijas vietā; dermatīts vakcinācijas vietā; nieze vakcinācijas vietā; pietvīkums.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Elpošanas apstāšanās (apnoja) ļoti neiznēsātiem jaundzimušajiem (≤ 28 grūtniecības nedēļām) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Drošums tika izvērtēts 592 bērniem (294 bija bērni vecumā no 5 līdz 10 gadiem, kuri iepriekš bija imunizēti ar vismaz ar vienu Prevenar devu un 298 bija bērni vecumā no 10 līdz 17 gadiem, kuri nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnu).

Visbiežāk novērotās blakusparādības bērniem un pusaudžiem 6 līdz 17 gadu vecumā bija:

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: Galvassāpes

Kuņģa - zarnu trakta traucējumi:

Ļoti bieži: Samazināta apetīte

Bieži: Vemšana, caureja

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Bieži: Izsitumi, nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Ļoti bieži: Uzbudināmība, eritēma vakcinācijas vietā; sacietējums/pietūkums vai sāpes/jutīgums, miegainība, slikta miega kvalitāte; jutīgums vakcinācijas vietā (ieskaitot traucētu kustību)

Bieži: Drudzis

Citas blakusparādības, kas iepriekš novērotas zīdaiņiem un bērniem 6 nedēļu līdz 5 gadu vecumā, var būt piemērojamas arī šajā vecuma grupā, bet šajā pētījumā netika novērotas, iespējams, mazā pētījuma dalībnieku skaita dēļ.

Papildus informācija par īpašām pacientu grupām

Bērniem un pusaudžiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, HIV infekciju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas blakusparādību sastopamības biežums ir līdzīgs, izņemot galvassāpes, vemšanu, caureju, drudzi, nogurumu, artralģiju un mialģiju.

Pieaugušie vecumā ≥ 18 gadiem un gados vecāki cilvēki

Zāļu drošums tika izvērtēts 7 klīniskajos pētījumos 91593 pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 101 gadam. Prevenar 13 tika ievadīts 48806 pieaugušajiem; 2616 (5,4 %) bija vecumā no 50 līdz 64 gadiem un 45291 (92,8 %) bija vecumā no 65 gadiem un vecāki. Vienā no 7 pētījumiem tika iekļauta no 18 līdz 49 gadus vecu pieaugušo grupa ($n = 899$), kuri saņēma Prevenar 13 un iepriekš nebija vakcinēti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. 1916 pieaugušie, kas saņēma Prevenar 13, iepriekš bija vakcinēti ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu – vismaz 3 gadus pirms pētījuma vakcīnas saņemšanas, savukārt 46890 pieaugušie nebija iepriekš vakcinēti ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Tika novērota tendence, ka lielāks vecums ir saistīts ar retāku nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu – pieaugušie vecumā > 65 gadiem neatkarīgi no tā, vai iepriekš bija vakcinēti ar pneimokoku vakcīnām, par nevēlamām blakusparādībām sūdzējās retāk nekā gados jaunāki (no 18 līdz 29 gadus veci) pieaugušie.

Kopumā visās vecuma grupās blakusparādību sastopamības biežums bija līdzīgs. Izņēmums bija vemšana, kas pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 49 gadiem bija ļoti bieži ($\geq 1/10$), bet visās pārējās

vecuma grupās – bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), un drudzis, kas pieaugušajiem vecuma grupā no 18 līdz 29 gadiem bija ļoti bieži, bet visās pārējās vecuma grupās – bieži. Stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā, kā arī izteikti rokas kustīguma ierobežojumi no 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem bija ļoti bieži, bet visās pārējās vecuma grupās – bieži.

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības

Informācija par lokālām un sistēmiskām reakcijām tika iegūta pēc katras vakcinācijas- 14 dienas pēc kārtas 6 pētījumos un 7 dienas pēc kārtas pēdējā pētījumā. Turpmāk minētais blakusparādību biežums pamatots ar Prevenar 13 klīniskajiem pētījumiem pieaugušajiem:

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži: Samazināta apetīte

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: Galvassāpes

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: Caureja, vemšana (no 18 līdz 49 gadus veciem pieaugušajiem)

Bieži: Vemšana (50 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem)

Retāk: Slikta dūša

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: Paaugstinātas jutības reakcija, ieskaitot sejas tūsku, aizdusu, bronhospazmas

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: Izsitumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Drudzis; nogurums; eritēma vakcinācijas vietā, sacietējums/pietūkums vakcinācijas vietā; sāpes/jutīgums vakcinācijas vietā (stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā no 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži); ierobežota rokas kustība (ļoti izteikti rokas kustīguma ierobežojumi 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži).

Bieži: Drudzis (no 18 līdz 29 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži)

Retāk: Limfadenopātija vakcinācijas vietas rajonā.

Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: Artralģija; mialģija

Kopumā netika konstatētas nozīmīgas atšķirības blakusparādību biežumā, ja Prevenar 13 tika ievadīts ar 23- valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš vakcinētiem pieaugušajiem.

Papildus informācija par īpašām pacientu grupām

Pieaugušajiem ar HIV infekciju bija līdzīgs blakusparādību sastopamības biežums, izņemot drudzi un vemšanu, kas bija ļoti bieži, un sliktu dūšu, kas bija bieži.

Pieaugušajiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas bija līdzīgs nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, izņemot drudzi un vemšanu, kas bija ļoti bieži.

Dažu ziņoto sistēmisko reakciju biežums bija lielāks gadījumos, ja Prevenar 13 tika ievadīts vienlaicīgi ar trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV) salīdzinot ar gadījumiem, kad atsevišķi tika ievadīta TIGV (galvassāpes, drebuļi, izsitumi, samazināta ēstgriba, artralģija un mialģija) vai Prevenar 13 (galvassāpes, nogurums, drebuļi, samazināta ēstgriba un artralģija).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

iepriekšējās ziņojumos minētās iespējamās nevēlamās blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Prevenar 13 pārdozēšana ir maz iespējama, jo vakcīna ir vienas devas flakonā. Tomēr ir ziņojumi par Prevenar 13 pārdozēšanu zīdaiņiem un bērniem, ar to saprotot secīgu devu ievadīšanu pēc iepriekšējās devas biežāk nekā ieteicams. Prevenar 13 pārdozēšanas gadījumā ziņotās blakusparādības bija tādas pašas, kā ievadot vakcīnu atbilstoši bērniem rekomendētajam ievadīšanas režīmam.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, pneimokoku vakcīnas; ATĶ kods: J07AL02

Prevenar 13 satur septiņus pneimokoku kapsulāros polisaharīdus, kas ir Prevenar sastāvā (4., 6B, 9V, 14., 18C, 19F, 23F), un sešus papildu polisaharīdus (1., 3., 5., 6A, 7F, 19A), visi konjugēti ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu.

Saslimstība

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Pamatojoties uz serotipu izplatības pētījumiem Eiropā pirms Prevenar ieviešanas, paredzams, ka Prevenar 13 aptvers 73–100 % (atkarībā no valsts) no visiem serotipiem, kas izraisa invazīvu pneimokoku infekciju bērniem līdz 5 gadu vecumam. Šajā vecuma grupā 1., 3., 5., 6A, 7F un 19A serotipi izraisa 15,6 % – 59,7 % invazīvo slimību; tas atkarīgs no valsts, pētījuma laika un Prevenar lietošanas.

Akūts vidusauss iekaisums ir bieži sastopama bērnu slimība ar dažādu etioloģiju. Baktērijas var izraisīt 60–70 % akūta vidusauss iekaisuma klīnisko epizožu. *S. pneumoniae* ir viens no biežāk sastopamajiem akūta vidusauss iekaisuma bakteriālajiem cēloņiem pasaulē.

Ir aprēķināts, ka Prevenar 13 aptver 90% serotipu, kas izraisa pret antibakteriāliem līdzekļiem rezistentu invazīvu pneimokoku infekciju.

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem pneimokoku infekciju izplatība ir zema, tomēr paaugstināts saslimstības un mirstības risks ir bērniem ar esošām blakus saslimšanām.

Pieaugušie vecumā ≥18 gadiem un gados vecāki cilvēki

Visbiežākā pneimokoku infekciju izpausme pieaugušajiem ir pneimonija.

Ziņojumos minētā sadzīvē iegūtās pneimonijas (SIP) un IPS izplatība Eiropā dažādās valstīs atšķiras; tā pieaug proporcionāli vecumam, sākot no 50 gadu vecuma, un ir vislielākā vecuma grupā ≥ 65 gadiem. *S. pneumoniae* ir visbiežākais SIP cēlonis, un ir aprēķināts, ka attīstītajās valstīs tas izraisa aptuveni 30 % no visiem SIP gadījumiem, kad pieaugušajiem nepieciešama hospitalizācija.

Pieaugušajiem visbiežākās IPS izpausmes ir bakterēmiska pneimonija (aptuveni 80 % IPS gadījumu pieaugušajiem), bakterēmija bez lokālām izpausmēm un meningīts. Pamatojoties uz novērojumu datiem periodā pēc Prevenar iekļaušanas un pirms Prevenar 13 iekļaušanas bērnu vakcinācijas programmā, ar Prevenar 13 pneimokoku serotipiem pieaugušajiem var būt saistīti vismaz 50–76 % (atkarībā no valsts) IPS gadījumu.

SIP un IPS risks pieaugušajiem palielinās arī hronisku blakus slimību gadījumā, īpaši pacientiem ar anatomisku vai funkcionālu asplēniju, cukura diabētu, astmu, hronisku kardiovaskulāru, plaušu, nieru vai aknu slimību ir lielāks invazīvas pneimokoku infekcijas risks, un vislielākais tas ir pacientiem ar pavājinātu imunitāti, piemēram, pacientiem ar ļaundabīgām asinsrades slimībām vai HIV infekciju.

Prevenar 13 imunogenitātes klīniskie pētījumi zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem

Nav pētīta Prevenar 13 aizsargājošā efektivitāte pret invazīvu pneimokoku infekciju. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteikumiem, potenciālā spēja aizsargāt pret invazīvu pneimokoku infekciju zīdaiņiem un bērniem tiek vērtēta, salīdzinot imūno atbildi pret septiņiem plaši izplatītiem serotipiem, kas ir iekļauti gan Prevenar, gan Prevenar 13 sastāvā un pret kuriem vakcīnas tiešām aizsargā (par Prevenar (7-valentā) efektivitāti zīdaiņiem un bērniem skatīt tālāk). Imūnā atbilde pret sešiem papildu serotipiem arī tika vērtēta.

Imūnā atbilde pēc trīs devu primārā kursa zīdaiņiem

Klīniskajos pētījumos, kas veikti virknē Eiropas valstu un ASV, izmantojot dažādus vakcinācijas kalendārus, iekļauti divi randomizēti līdzvērtības pētījumi (Vācijā, izmantojot 2, 3, 4 mēnešu primāro kursu [006] un ASV, izmantojot 2, 4 un 6 mēnešu primāro kursu [004]). Šajos divos pētījumos imūno atbildi pret pneimokokiem salīdzināja, izmantojot līdzvērtības kritērijus, tostarp pacientu skaitu procentos, kuriem pret polisaharīdu serotipa specifisku IgG koncentrācija serumā vienu mēnesi pēc primārā kursa bija $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, kā arī IgG ģeometriskās vidējās koncentrācijas salīdzinājumus (ELISA GMC). Turklāt tika salīdzināts arī funkcionālo antivielu titrs (OPA) pacientiem, kas saņēma Prevenar un Prevenar 13. Sešiem papildu serotipiem šos rezultātus salīdzināja ar Prevenar recipientu mazāko atbildreakciju pret septiņiem biežākajiem serotipiem.

1. tabulā ir parādīts imūnās atbildes līdzvērtības pētījumā 006 salīdzinājums, ņemot vērā to zīdaiņu skaitu, kam pneimokoku antikapsulārā polisaharīda IgG koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$. Pētījuma 004 rezultāti bija līdzīgi. Prevenar 13 līdzvērtība (mazākā 95% TI vērtība reaģējušo ($0,35 \mu\text{g/ml}$) skaita atšķirībai procentos dažādām grupām bija $>-10 \%$) tika novērota visiem 7 biežākajiem serotipiem, izņemot 6B serotipam pētījumā 006, kā arī 6B un 9V serotipiem pētījumā 004, kas nedaudz atšķīrās. Visi septiņi serotipi atbilda iepriekš noteiktajiem IgG ELISA GMC līdzvērtības kritērijiem. Prevenar 13 izraisīja līdzīgu, bet nedaudz zemāku antivielu līmeņa pieaugumu nekā Prevenar pret septiņiem biežākajiem serotipiem. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Līdzvērtība tika konstatēta 6 papildu serotipiem, ņemot vērā to zīdaiņu skaitu, kam antivielu koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, un IgG ELISA GMC salīdzinājumu pētījumā 006, un 5 no šiem 6 serotipiem, izņemot 3. serotipam, pētījumā 004. IgG antivielu koncentrāciju $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 3. serotipam sasniedza 98,2% (pētījums 006) un 63,5% (pētījums 004) Prevenar 13 saņēmēju.

1. tabula: Pacientu, kam pneimokoku kapsulāro polisaharīdu IgG koncentrācija pēc zīdaiņu kursa 3. devas sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – pētījums 006			
Serotipi	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valenta Prevenar vakcīna % (N=277-279)	Atšķirība (95 % TI)
7-valentas Prevenar vakcīnas serotipi			
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)
Prevenar 13 papildu serotipi			
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)

* Vismazāk vakcinēto pētījumā 006 reaģēja uz 6B serotipu (87,1 %).

Pētījumos 004 un 006 Prevenar 13 izraisīja funkcionālu antivielu rašanos pret visiem 13 vakcīnas serotipiem. Atšķirības starp grupām pacientu skaitā, kam OPA titri pret 7 bieži sastopamajiem serotipiem bija $\geq 1:8$, netika konstatētas. Pētījumos 006 un 004 vienu mēnesi pēc primārā kursa OPA titru $\geq 1:8$ pret visiem septiņiem bieži sastopamajiem serotipiem sasniedza attiecīgi $> 96\%$ un $> 90\%$ Prevenar 13 saņēmēju.

Pārējiem 6 serotipiem pētījumos 004 un 006 vienu mēnesi pēc primārā kursa OPA titru $\geq 1:8$ sasniedza 91,4 % līdz 100 % vakcinēto ar Prevenar 13. Funkcionālo antivielu (OPA) ģeometriskie vidējie titri pret 1., 3. un 5. serotipu bija zemāki kā titri pret katru no pārējiem papildu serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsargājošo efektivitāti nav zināma.

Imūnā atbilde pēc divu devu primārā kursa zīdaiņiem

Imunogenitāte pēc divām devām zīdaiņiem ir aprakstīta četros pētījumos. Zīdaiņu skaits, kam mēnesi pēc otrās devas pneimokoku antikapsulārā polisaharīda IgG koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, bija no 79,6 % līdz 98,5 % pret 11 no 13 vakcīnas serotipiem. Mazāks skaits zīdaiņu sasniedza šo antivielu koncentrācijas sliekšni pret 6B serotipu (27,9 % - 57,3 %) un 23F (55,8 % - 68,1 %) visos pētījumos 2 un 4 mēnešu režīmā, salīdzinot ar 58,4 % pret 6B serotipu un 68,6 % pret 23F serotipu pētījumā 3 un 5 mēnešu režīmā. Pēc revakcinācijas devas pret visiem vakcīnas serotipiem, tostarp 6B un 23F, bija divu devu primārajam kursam adekvāta imūnā atbilde. Lielbritānijas pētījumā funkcionālā antivielu reakcija (OPA) bija līdzīga pret visiem serotipiem, tostarp 6B un 23F, Prevenar un Prevenar 13 grupās pēc primārā kursa divu un četru mēnešu vecumā un pēc revakcinācijas devas 12 mēnešu vecumā. Pēc zīdaiņu kursa reaģējušo skaits ar OPV titru $\geq 1:8$ bija vismaz 87 % un vismaz 93 % – pēc revakcinācijas devas ar Prevenar 13. OPA ģeometriskā vidējā titri pret 1., 3. un 5. serotipu bija zemāki kā pret pārējiem papildu vakcīnas serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsardzības efektivitāti nav zināma.

Revakcinācijas atbildes reakcijas pēc divu devu un trīs devu primārā kursa zīdaiņiem

Pēc revakcinācijas devas ievadīšanas pieauga antivielu koncentrācija pret visiem 13 serotipiem (salīdzinot ar līmeņiem pirms revakcinācijas). 12 serotipiem antivielu koncentrācija pēc revakcinācijas bija augstāka, nekā pēc primārā kursa zīdaiņiem. Šie novērojumi saskan ar adekvātas imūnās atmiņas ierosināšanu. Imūnā atbilde pret 3. serotipu pēc revakcinācijas devas nepārsniedza to līmeni, kas tika

novērots pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz imūnās atmiņas indukciju pret 3. serotipu nav zināma.

Antivielu atbildes reakcija pret revakcinācijas devu pēc divu vai trīs devu primārā kursa bija līdzīga visiem 13 vakcīnas serotipiem.

Bērniem vecumā no 7 mēnešiem līdz 5 gadiem vecumam atbilstoša imunizācijas kalendāra ievērošana (kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā) izraisīja antikapsulārā polisaharīda IgG antivielu līmeņa pieaugumu pret katru no 13 serotipiem, kas ir vismaz tādā pašā līmenī kā trīs devu primārajā kursā zīdaiņiem.

Antivielu saglabāšanās un imunoloģiskā atmiņa tika vērtēta pētījumos veseliem bērniem, kuri saņēma vienreizēju Prevenar 13 devu ne ātrāk kā 2 gadus pēc to iepriekšējās imunizācijas ar 4 Prevenar devām, vai 3 devu Prevenar kursu zīdaiņiem ar sekojošu Prevenar 13 vakcināciju 12 mēnešu vecumā, vai 4 Prevenar 13 devām.

Vienreizēja Prevenar 13 deva bērniem vidēji 3,4 gadu vecumā, neatkarīgi no iepriekšējās vakcinācijas vēstures ar Prevenar vai Prevenar 13, izraisīja spēcīgu antivielu atbildes reakciju gan pret 7 kopīgajiem serotipiem, gan 6 papildus Prevenar 13 serotipiem.

Kopš 7-valentā Prevenar ieviešanas 2000. gadā, pneimokoku infekciju uzraudzības dati nav pierādījuši, ka Prevenar bērniībā ierosinātā imunitāte būtu vājinājusies laika gaitā.

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi

Prevenar 13 drošums un imunogenitāte, ievadot vakcīnu 2, 3, 4 un 12 mēnešu vecumā, tika vērtēta aptuveni 100 priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (vidējais aprēķinātais gestācijas vecums – *Estimated Gestational Age* [EGA] – 31 nedēļa; robežās no 26 līdz 36 nedēļām) un salīdzināta ar aptuveni 100 iznēsātiem zīdaiņiem (vidējais EGA 39 nedēļas; robežās no 37 līdz 42 nedēļām).

Imūnās atbildes reakcija priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem un iznēsātiem zīdaiņiem tika salīdzināta, proporcionāli novērtējot to subjektu skaitu, kuri sasniedza pneimokoku polisaharīdu IgG saistošo antivielu koncentrāciju $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 mēnesi pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa. Šī pieeja Prevenar 13 un Prevenar imunogenitātes salīdzināšanai tiek pamatota ar PVO vadlīnijām.

Vairāk nekā 85% zīdaiņu 1 mēnesi pēc vakcinācijas kursa tika sasniegta pneimokoku polisaharīdu IgG saistošo antivielu koncentrācija $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, izņemot 5. serotipam (71,7%), 6A serotipam (82,7%) un 6B serotipam (72,7%) priekšlaikus dzimušo zīdaiņu grupā. Šiem 3 serotipiem atbildes reakcija priekšlaikus dzimušo zīdaiņu grupā bija ievērojami zemāka nekā starp iznēsātajiem zīdaiņiem. Aptuveni vienu mēnesi pēc devas ievadīšanas maziem bērniem tāds pats antivielu koncentrācijas sliekšnis katrā grupā tika sasniegts $>97\%$, izņemot 3. serotipam (71% priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem un 79% iznēsātiem zīdaiņiem). Nav zināms, vai priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem imūnās atbildes reakcija rodas pret visiem serotipiem. Kopumā priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem serotipam specifisko IgG GMC bija zemāka nekā iznēsātiem zīdaiņiem.

Pēc vakcinācijas kursa zīdaiņiem OPA GMT bija līdzīgs priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, salīdzinājumā ar iznēsātiem zīdaiņiem, izņemot 5. serotipu, kas bija zemāks priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem. OPA GMT pēc devas ievadīšanas maziem bērniem, salīdzinājumā ar tiem, kam vakcinācija tika veikta zīdaiņa vecumā, bija līdzīgs vai zemāks 4 serotipiem (4, 14, 18C, 19F un), un statistiski ievērojami lielāks 6 serotipiem no 13 (1, 3, 5, 7F, 9V, un 19A) priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, salīdzinājumā ar 10 serotipiem no 13 (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, 23F un) iznēsātiem zīdaiņiem.

Bērni (12-59 mēnešus veci), kuriem veikts pilns imunizācijas kurss ar 7-valento Prevenar

Pēc vienreizējas Prevenar 13 devas ievadīšanas bērniem (12-59 mēnešus veciem), kuriem ir veikts pilns imunizācijas kurss ar 7-valento Prevenar (2 vai 3 devu primārais kurss plus revakcinācija), seruma IgG līmenis ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ un OPA titrs $\geq 1:8$ tika sasniegts vismaz 90 % gadījumu. Tomēr 3 (serotipi 1, 5 un 6A) no 6 papildus serotipiem tika uzrādīts zemāks IgG GMC un OPA GMT līmenis,

salīdzinot ar tiem bērniem, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu Prevenar 13 vakcinācijas devu. GMC un GMTs zemāka līmeņa klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Nevakcinēti bērni (12-23 mēnešus veci)

Pētījumi nevakcinētiem bērniem (12-23 mēnešus veciem) ar 7-valento Prevenar pierādīja, ka nepieciešamas 2 devas, lai sasniegtu tādu seruma IgG koncentrāciju serotipiem 6B un 23F, kas līdzīga tam, ko izraisa 3 devu kurss zīdaiņiem.

Bērni un pusaudži 5 - 17 gadu vecumā

Atklātā pētījumā 592 veselīgiem bērniem un pusaudžiem, ieskaitot bērnus ar astmu (17,4%), kuriem var būt nosliece uz pneimokoku infekciju, Prevenar 13 izraisīja imūno atbildi pret visiem 13 serotipiem. Viena Prevenar 13 deva tika ievadīta 5 līdz 10 gadus veciem bērniem, kuri agrāk vakcinēti ar vismaz 1 Prevenar devu, un bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā, kuri iepriekš nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnu.

Gan bērniem 5 līdz 10 gadu vecumā, gan bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā imūnā atbilde uz Prevenar 13 nebija zemāka par Prevenar pret 7 kopīgajiem serotipiem un 6 papildus serotipiem Prevenar 13, salīdzinot ar imūno atbildi pēc ceturtās devas zīdaiņiem, kas vakcinēti 2, 4, 6 un 12-15 mēnešu vecumā, nosakot seruma IgG.

1 mēnesi pēc vakcinācijas OPA GMT bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā nebija zemāki par OPA GMT 5 līdz 10 gadu vecuma grupā 12 no 13 serotipiem (izņemot serotipu 3).

Imūnā atbilde pēc ievadīšanas subkutāni

Prevenar 13 ievadīšana subkutāni tika izvērtēta nesalīdzinošā pētījumā, apsekojot 185 veselus japāņu zīdaiņus un bērnus, kas saņēma 4 devas attiecīgi 2; 4; 6 un 12–15 mēnešu vecumā. Pētījumā konstatēja, ka drošums un imunogenitāte kopumā atbilda novērojumiem pētījumos par ievadīšanu intramuskulāri.

Prevenar 13 efektivitāte

Invazīva pneimokoku slimība

Anglijas Sabiedrības Veselības organizācijas publicētie dati rāda, ka četrus gadus pēc Prevenar ieviešanas kā divu devu primārās vakcinācijas kursu zīdaiņiem ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, un ar 94% vakcinācijas pārklājumu, Anglijā un Velsā tika ziņots par 7 vakcīnas serotipu izraisīto slimību samazināšanos par 98% (95% TI 95; 99). Attiecīgi četrus gadus pēc pāriešanas uz Prevenar 13 turpinājās 7 Prevenar serotipu izraisītās invazīvās pneimokoku slimības (IPS) izplatības samazinājums no 76% bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, līdz 91% bērniem 5–14 gadu vecumā. Ar serotipu saistītā samazināšanās visiem pieciem (5) Prevenar 13 ietvertajiem papildu serotipiem (netika novērotas serotipa 5 izraisītas IPS) dažādās vecuma grupās ir attēlota 2. tabulā un bija no 68% (serotipam 3) līdz 100% (serotipam 6A) bērniem līdz 5 gadu vecumam. Nozīmīga izplatības samazināšanās tika novērota arī lielāka vecuma grupās, kur netika veikta vakcinācija ar Prevenar 13 (netiešais efekts).

2. tabula. Ar serotipu saistīto gadījumu skaits un IPS izplatības samazināšanās 2013./2014. gadā salīdzinājumā ar 2008./2009.–2009./2010. gadu (2008./2010. gadu) pēc vecuma Anglijā un Velsā

	<5 gadu vecumā			5–64 gadu vecumā			≥65 gadu vecumā		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazināšanās (95%)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazināšanās	2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazināšanās (95%)

			TI*)			(95% TI*)			TI*)
Prevenar 13 ietvertie papildu serotipi									
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%)**
19 A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<p>§ Samērots pēc serotipēto paraugu proporcijas, trūkstošā vecuma, kopsaucēja, salīdzinot ar 2009./2010. gadu un kopējo IPS tendenci līdz 2009./2010. gadam (pēc tam tendenču samērošana netika veikta).</p> <p>* 95% TI aprēķināts pēc Puasona intervāla, balstoties uz izkliedes koeficientu 2,1 saskaņā ar visu IPS datu modelēšanu par 2000.-2006. gadu pirms Prevenar ieviešanas.</p> <p>** p<0,005, ieskaitot 6A, kur p=0,002</p>									

Vidusausis iekaisums (VI)

Izraēlā veiktā, publicētā pētījumā, lietojot 2 devu primāro kursu ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, Prevenar 13 ietekme uz VI tika aprakstīta uz populāciju balstītā aktīvas novērošanas sistēmā ar timpanocentēzē iegūta vidusausis šķidruma uzņēmumu Izraēlas bērniem ar VI līdz 2 gadu vecumam.

Pēc Prevenar un attiecīgi pēc Prevenar 13 ieviešanas samazinājās izplatība no 2,1 gadījuma uz 0,1 gadījumu uz 1000 bērniem (95%) Prevenar serotipiem un serotipam 6A, kā arī samazinājās izplatība no 0,9 gadījumiem uz 0,1 gadījumu uz 1000 bērniem (89%) Prevenar 13 papildu serotipiem 1, 3, 5, 7F un 19A. Laika posmā no 2004. gada jūlija (pirms Prevenar ieviešanas) līdz 2013. gada jūnijam (pēc Prevenar 13 ieviešanas) kopējais pneimokoku izraisītais VI gadījumu skaits gadā samazinājās no 9,6 gadījumiem uz 2,1 gadījumu uz 1000 bērniem.

Pneimonija

Daudzcentru novērojuma pētījumā Francijā, salīdzinot laika posmus pirms un pēc pāriešanas no Prevenar uz Prevenar 13, par 16% (no 2060 uz 1725 gadījumiem) samazinājās sabiedrībā iegūtās pneimonijas (SIP) gadījumu skaits uzņemšanas nodaļās bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 15 gadiem.

Samazināšanās par 53% (no 167 uz 79 gadījumiem) (p<0,001) bija SIP gadījumiem ar pleirālu izvīdumu, bet par 63% (no 64 uz 24 gadījumiem) (p<0,001) — mikrobioloģiski apstiprinātiem SIP gadījumiem. Otrajā gadā pēc Prevenar 13 ieviešanas kopējais SIP gadījumu skaits, ko ierosināja

Prevenar 13 papildu 6 vakcīnas serotipi, samazinājās no 27 uz 7 izolātiem (par 74%).

Visu ceļoņu izraisītas pneimonijas samazināšanās visspilgtāk izteikta bija jaunākajās vakcinācijas vecuma grupās ar samazināšanos par 31,8% (no 757 uz 516 gadījumiem) un 16,6% (no 64 uz 24 gadījumiem) attiecīgi vecumā <2 gadiem un 2 līdz 5 gadu vecumā. Gadījumu skaits vecākiem, galvenokārt nevakcinētiem bērniem (> 5 gadiem) pētījuma laikā nemainījās.

Nepārtrauktā uzraudzības sistēmā (no 2004. gada līdz 2013. gadam), lai aprakstītu Prevenar un attiecīgi Prevenar 13 ietekmi uz SIP bērniem līdz 5 gadu vecumam Dienvidizraēlā, lietojot divu devu primāro kursu ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, par 68% (95% TI 73; 61) samazinājās ambulatorie apmeklējumi, bet par 32% (95% TI 39; 22) — stacionēšana ar alveolāru SIP pēc Prevenar 13 ieviešanas, salīdzinot ar laika posmu pirms Prevenar ieviešanas.

Ietekme uz nazofaringeālu nēsāšanu

Uzraudzības pētījumā Francijā bērniem ar akūtu vidusauss iekaisumu, tika noteiktas izmaiņas pneimokoku serotipu nazofaringeālā (NF) nēsāšanā pēc Prevenar (7-valentā) ieviešanas un pēc tam arī pēc Prevenar 13 ieviešanas. Prevenar 13 ievērojami samazināja visu papildus 6 serotipu (un serotipa 6C) NF nēsāšanu un atsevišķu serotipu 6.c, 7F, 19A nēsāšanu, salīdzinot ar Prevenar. Nēsāšanas samazināšanās bija novērota arī serotipam 3 (2,5% vs 1,1%, $p = 0,1$). Nēsāšana netika novērota serotipiem 1 un 5.

Konjugētas pneimokoku vakcinācijas ietekme uz nazofaringeālu nēsāšanu tika pētīta randomizētā dubultmaskētā pētījumā, kurā zīdaiņi Izraēlā saņēma Prevenar 13 vai Prevenar (7-valentu) 2, 4, 6 un 12 mēnešu vecumā. Prevenar 13 ievērojami samazināja visu 6 papildus serotipu (un serotipa 6C) un atsevišķu serotipu 1, 6a, 6c, 7F, 19A iegūšanu NF ceļā, salīdzinājumā ar Prevenar. Samazināšanās netika novērota serotipam 3, un serotipam 5 kolonizācija bija pārāk reta, lai novērtētu ietekmi. Pārējiem 6 no atlikušajiem 7 kopīgajiem serotipiem novēroja līdzīgu NF nēsāšanu abu vakcīnu grupās; ievērojama samazināšanās tika novērota serotipam 19F.

Šajā pētījumā tika dokumentēta *S. pneumoniae* serotipu 19A, 19F, un 6A neuzņēmīguma samazināšanās pret vairākām antibiotikām. Samazināšanās bija robežās no 34% līdz 62%, atkarībā no serotipa un antibiotikas.

Prevenar (7-valentas vakcīnas) aizsargājošā efektivitāte zīdaiņiem un bērniem

7-valentā Prevenar efektivitāte vērtēta divos lielos pētījumos: Ziemeļkalifornijas (*the Northern California Kaiser Permanente* -NCKP) pētījumā un Somijas vidusauss iekaisuma pētījumā (*Finnish Otitis Media* - FinOM). Abi pētījumi bija randomizēti, dubultmaskēti, aktīvi kontrolēti pētījumi, kur zīdaiņus randomizēja Prevenar vai kontroles vakcīnas grupās (NCKP pētījumā kontrolei bija meningokoku C serogrupas CRM-konjugēta [MnCC] vakcīna; FinOM pētījumā –B hepatīta vakcīna) četru devu kursā 2, 4, 6 un 12-15 mēnešu vecumā. Šo pētījumu efektivitātes rezultāti (par invazīvu pneimokoku infekciju, pneimoniju un akūtu vidusauss iekaisumu) apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: 7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitātes kopsavilkums¹			
Tests	N	VE²	95% TI
NCKP: vakcīnas serotips, stacionārā ³	30258	97 %	85; 100
NCKP: klīniska pneimonija ar patoloģiskām izmaiņām krūškurvja rentgenā	23746	35 %	4; 56
NCKP: akūts vidusauss iekaisums (AVI) ⁴	23746		
Visas epizodes		7 %	4; 10
Recidivējošs AVI (3 epizodes 6 mēnešu laikā vai 4 epizodes gada laikā)		9 %	3; 15
Recidivējošs AVI (5 epizodes 6 mēnešu laikā vai 6 epizodes gada laikā)		23 %	7; 36
Ievietota timpanostomijas caurulīte		20,3 %	2; 35
FinVA: akūts vidusauss iekaisums	1662		
Visas epizodes		6 %	-4; 16
Visi pneimokoku izraisīti AVI		34 %	21; 45
Vakcīnas serotipu izraisīti AVI		57 %	44; 67
¹ Saskaņā ar protokolu			
² Vakcīnas efektivitāte			
³ 1995. gada oktobris līdz 1999. gada 20. aprīlis			
⁴ 1995. gada oktobris līdz 1998. gada 30. aprīlis			

Prevenar (7-valentas) vakcīnas efektivitāte

7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitāte (gan tiešais, gan netiešais efekts) pret pneimokoku infekciju ir pētīts gan divu, gan trīs devu zīdaiņu primārā kursa imunizācijas programmās, katrai ar revakcinācijas devām (4. tabula). Pateicoties Prevenar plašajai izmantošanai, invazīvu pneimokoku infekciju biežums ir pastāvīgi un būtiski samazinājies.

Izmantojot skrīninga metodi, serotipiem tika noteikta specifiskā efektivitāte pēc divām devām pret 6B un 23F serotipiem līdz 1 gada vecumam un Lielbritānijā tā bija attiecīgi 66 % (-29; 91 %) un 100 % (25; 100 %)

4. tabula: Kopsavilkums par 7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitāti pret invazīvu pneimokoku infekciju			
Valsts (ieviešanas gads)	Ieteicamā vakcinācijas shēma	Slimības samazināšanās, %	95 % TI
Lielbritānija (Anglija un Velsa) ¹ (2006.g.)	2, 4 un 13 mēneši	<u>Vakcīnas serotipi:</u> 2 devas līdz 1 gada vecumam: 85 %	49; 95 %
ASV (2000.g.)	2, 4, 6, +12-15 mēneši		
Bērni < 5 ²		Vakcīnas serotipi: 98 % Visi serotipi: 77 %	97; 99 % 73; 79 %
Personas ≥ 65 ³		Vakcīnas serotipi: 76 % Visi serotipi: 38 %	nav piemērots nav piemērots
Kanāda (Kvebeka) ⁴ (2004.g.)	2, 4 un 12 mēneši	Visi serotipi: 73 % <u>Vakcīnas serotipi:</u> divu devu zīdaiņu kursā: 99 % pabeigtā kursā: 100 %	nav piemērots 92, 100 % 82, 100 %
¹ Bērni līdz 2 gadu vecumam. Aprēķinātā vakcīnas efektivitāte 2008. gada jūnijā (Brūma metode).			
² 2005. gada dati			
³ 2004. gada dati			
⁴ Bērni līdz 5 gadu vecumam. 2005. gada janvāris līdz 2007. gada decembris. Pilna efektivitāte standarta 2+1 kursam vēl nav pieejama.			

Akūts vidusauss iekaisums

Kopš vakcīnas iekļaušanas nacionālās imunizācijas programmās Prevenar efektivitāte 3+1 kursā novērota arī pret akūtu vidusauss iekaisumu un pneimoniju. Retrospektīvi vērtējot plašu ASV apdrošinātāju datu bāzi, bērniem līdz 2 gadu vecumam vizītes AVI dēļ samazinājās par 42,7 % (95 % TI, 42,4-43,1 %) un zāles AVI ārstēšanai tika parakstītas par 41,9 % mazāk, salīdzinot ar situāciju pirms vakcīnas reģistrācijas (2004. gads pret 1997.–1999.gadu). Līdzīgā analīzē hospitalizācijas un ambulatorās vizītes visu iemeslu pneimoniju dēļ samazinājās par attiecīgi 52,4 % un 41,1 %. Gadījumos, kas atzīti par pneimokoku pneimonijām, bērniem līdz 2 gadu vecumam novērotais hospitalizāciju un ambulatoro vizīšu samazinājums bija attiecīgi 57,6 % un 46,9 %, salīdzinot ar situāciju pirms vakcīnas reģistrācijas (2004.gads pret 1997.–1999.g.). Lai arī šāda veida novērojumu analīzēs nevar secināt tiešu cēloņu un sekas saistību, šie dati liek domāt, ka Prevenar ir būtiska loma glotādu slimību (AVI un pneimonijas) uzliesmojumu samazināšanā mērķa populācijā.

Pētījums par efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem

Efektivitāte pret vakcīnas tipa (VT) pneimokoku SIP un IPS tika vērtēta Nīderlandē veiktā plašā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – CAPiTA*). 84496 pacienti, kuru vecums bija vismaz 65 gadi, tika vienu reizi vakcinēti ar Prevenar 13 vai placebo, tos randomizējot attiecībā 1:1.

CAPiTA pētījumā tikai iesaistīti brīvprātīgie vecumā no 65 gadiem, un viņu demogrāfiskie un veselības stāvokļa rādītāji var atšķirties no datiem personām, kuriem nepieciešama vakcinācija.

Pirmais ar krūškurvja rentģenu apstiprinātais pneimonijas gadījums, kad bija nepieciešama hospitalizācija, tika identificēts apmēram 2 % šīs populācijas (n=1814 pacienti); no tiem 329 gadījumos tika apstiprināta pneimokoku izraisīta SIP, bet 182 gadījumi bija VT pneimokoku SIP protokola un modificētās plānotās ārstēšanas (*modified intent to treat – mITT*) populācijās. Analizējot primāro efektivitātes kritēriju (katrā protokola populācijā), tika reģistrētas 139 (49 Prevenar 13 un 90 placebo) VT-SIP pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 45,56 % (95,2 % TI; 21,82–62,49; p=0,0006).

Efektivitāte katrā protokola populācijā tika konstatēta arī diviem sekundārajiem efektivitātes kritērijiem. Nebakterēmiskas/neinvazīvas (NB/NI) pneimokoku SIP sekundārā efektivitātes kritērija gadījumā tika reģistrētas 93 (33 Prevenar 13 un 60 placebo) NB/NI VT pneimokoku SIP pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 45,00 % (95,2 % TI, 14,21–65,31; p=0,0067). IPS sekundārā efektivitātes kritērija gadījumā tika reģistrētas 35 (7 Prevenar 13 un 28 placebo) VT-IPS pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 75,00 % (95,2 % TI, 41,06–90,87; p=0,0005).

Aizsardzība pret VT pneimokoku SIP, NB/NI VT pneimokoku SIP un VT-IPS pirmo epizodi ilga visu pētījuma laiku, t.i., četrus gadus.

Pētījums netika izstrādāts, lai uzrādītu efektivitāti apakšgrupās, kā arī pacientu skaits vecuma grupā no 85 gadiem nebija pietiekams, lai tajā uzrādītu efektivitāti.

Imunogenitātes pētījumi pieaugušajiem vecumā >18 gadiem un gados vecākiem cilvēkiem

Pieaugušajiem aizsargājošo antivielu līmeņa sliekšnis pret polisaharīdu serotipa specifisku IgG koncentrāciju serumā nav noteikts. Lai novērtētu potenciālo spēju aizsargāt pret invazīvu pneimokoku infekciju un pneimoniju, visos pivotālajos klīniskajos pētījumos kā surogāta marķieris tika izmantots serotipa specifisks opsanofagocitējošo funkcionālo antivielu titrs (OPA). Vienu mēnesi pēc katras vakcinācijas tika aprēķināti OPA ģeometriskie vidējie titri. OPA titri tiek izteikti kā augstākā seruma atšķaidījuma apgrieztais lielums, kas samazina pneimokoku izdzīvošanu par vismaz 50 %.

Pivotāli pētījumi ar Prevenar 13 tika veikti, lai pierādītu, ka funkcionālo antivielu reakcija pret 13 serotipiem ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, un pret dažiem serotipiem tā ir augstāka, salīdzinot ar imūno atbildi pret 12 serotipiem, ja izmanto licencēto 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu [1,

3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] vienu mēnesi pēc vakcinēšanas. Specifiskajā funkcionālajā antivielu titrā imūnā atbilde pret 6A serotipu, ko satur tikai Prevenar 13, uzrādīja četrkārtīgu pieaugumu, salīdzinot ar līmeni pirms imunizācijas.

Prevenar 13 imunogenitāte pētīta piecos klīniskajos pētījumos Eiropā un ASV dažādās vecuma grupās no 18 līdz 95 gadu vecumam. Šobrīd pieejami imunogenitātes dati par veiktajiem klīniskajiem pētījumiem ar Prevenar 13 pieaugušo grupā vecumā no 18 gadiem un vecākiem, ieskaitot tos pieaugušos, kuri ir 65 gadus veci un vecāki un kuri iepriekš saņēmuši vienu vai vairākas 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas piecus gadus pirms iesaistīšanās pētījumā. Katrā pētījumā iekļauti veseli un imunoloģiski veseli pieaugušie ar stabilu blakus saslimšanu stāvokli pētījuma sākumā, kas var veicināt pneimokoku infekciju (piem., hroniskas kardiovaskulāras slimības, hroniskas elpceļu slimības, ieskaitot astmu, nieru slimības un cukura diabēts, hroniskas aknu slimības, ieskaitot alkohola aknu slimības), kā arī pieaugušie ar tādiem riska faktoriem kā smēķēšana un alkoholisms.

Prevenar 13 imunogenitāte un drošība konstatēta pieaugušajiem, kuri ir 18 gadus veci un vecāki, ieskaitot arī tos, kuri iepriekš saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Pieaugušie, kuri iepriekš nav saņēmuši 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Tiešajā salīdzinošajā klīniskajā pētījumā, kas veikts pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem, pētījumā iesaistītie saņēma vienu devu Prevenar 13 vai vienu devu 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šī pētījuma ietvaros citi pieaugušie vecumā no 50 līdz 59 gadiem un vēl viena 18–49 gadus vecu pieaugušo grupa saņēma vienu devu Prevenar 13.

5. tabulā salīdzināti OPA ģeometriskie vidējie titri vienu mēnesi pēc devas saņemšanas vecuma grupā no 60 līdz 64 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, un vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13.

5. tabula: OPA ģeometriskie vidējie titri pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu (PPSV23), un pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar13^{a,b,c}							
Serotips	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 attiecībā	
	50-59 gadi N=350-384	60-64 gadi N=359-404	60-64 gadi N=367-402	50-59 gadus veci attiecībā pret 60-64 gadus veciem		pret PPSV23, 60-64 gadi	
	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% TI)	GMR	(95 % TI)
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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 0.5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, ja divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 1.

^c Serotipam 6A[†], ko satur tikai Prevenar 13, tika noteikta statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija, ja divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 2.

Pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem OPA ģeometriskie vidējie titri ar Prevenar 13 ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu pret divpadsmit serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Pret 9 serotipiem OPA titri konstatēti kā statistiski nozīmīgāki to vidū, kuri saņēma Prevenar 13.

Pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem OPA ģeometriskie vidējie titri pret visiem 13 serotipiem ar Prevenar 13 ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar imūno atbildi pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem. 9 serotipos imūnā atbilde ir saistīta ar vecumu, jo pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem imūnā atbilde ir statistiski nozīmīgāka nekā pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem.

Visiem pieaugušajiem ≥ 50 gadiem, kuri saņēma vienu devu Prevenar 13, OPA titri pret 6A serotipu bija nozīmīgi lielāki nekā pieaugušajiem ≥ 60 gadiem, kuri saņēma vienu devu 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Vienu gadu pēc vakcinācijas ar Prevenar 13 OPA titri bija samazinājušies, salīdzinot ar vienu mēnesi pēc vakcinācijas, tomēr OPA titri pret visiem serotipiem saglabājās augstāki nekā sākotnējā stāvoklī:

	Sākotnējie OPA ģeometriskie vidējie titri	OPA ģeometriskie vidējie titri vienu gadu pēc Prevenar 13
Pieaugušie vecumā no 50 līdz 59 gadiem, kuri iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	5 līdz 45	20 līdz 1234
Pieaugušie vecumā no 60 līdz 64 gadiem, kuri iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	5 līdz 37	19 līdz 733

6. tabulā ir parādīti OPA ģeometriskie vidējie titri pēc vienas Prevenar 13 devas ievadīšanas 18–49 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar 60–64 gadus veciem pacientiem.

6. tabula. OPA ģeometriskie vidējie titri 18–49 un 60–64 gadus veciem pacientiem, kam ievadīts Prevenar 13^{a, b}				
	18–49 gadus veci pacienti n = 836–866	60–64 gadus veci pacienti n = 359–404	18–49 gadus veci pacienti salīdzinājumā ar 60–64 gadus veciem pacientiem	
Serotips	GMT^b	GMT^b	GMR	(95 % TI^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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95 % TI robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka par 0,5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, jo divpusējā 95 % TI zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka par 1.

^c Attiecības ticamības intervāli (TI) ir ticamības intervālu atpakaļpārveidojumi, pamatojoties uz parametru logaritmu vidējo atšķirību Stjudenta t sadalījumā.

18–49 gadus veciem pieaugušajiem visu Prevenar 13 serotipu OPA ģeometriskie vidējie titri nebija mazāki par 60–64 gadus vecu pieaugušo atbildes reakciju uz Prevenar 13.

Vienu gadu pēc vakcinācijas ar Prevenar 13 OPA titri salīdzinājumā ar stāvokli pēc viena mēneša bija samazinājušies, tomēr visu serotipu titri bija lielāki par sākotnējiem.

	Sākotnējais OPA ģeometriskais vidējais titrs	OPA ģeometriskais vidējais titrs vienu gadu pēc Prevenar 13 ievadīšanas
18–49 gadus veci pieaugušie, kas iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	5 līdz 186	23 līdz 2948

Pieaugušie, kuri iepriekš ir saņēmuši 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Imūnās atbildes pret Prevenar 13 un 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu tika salīdzinātas tiešajā salīdzinošajā pētījumā pieaugušajiem vecumā ≥ 70 gadiem, kuri bija saņēmuši vienu devu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas.

7. tabulā salīdzināti OPA ģeometriskie vidējie titri vienu mēnesi pēc devas saņemšanas ≥ 70 gadus veciem pieaugušajiem, kuri jau iepriekš vakcināti ar pneimokoku polisaharīdu, un pētījuma ietvaros saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

7. tabula – OPA ģeometriskie vidējie titri ≥ 70 gadus veciem pieaugušajiem, kuri jau iepriekš vakcināti ar pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, un pētījuma ietvaros saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu (PPSV23)^{a,b,c}

Serotips	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA ģeometriskie vidējie titri attiecībā pret PPSV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95 % TI)
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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 0.5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, ja divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 1.

^c Serotipam 6A[†], ko satur tikai Prevenar 13, tika noteikta statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija, ja divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 2.

Pieaugušajiem, kuri saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas, OPA ģeometriskie vidējie titri ar Prevenar 13 bija bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu pret divpadsmit serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Turklāt, šajā pētījumā statistiski nozīmīgi augstāki OPA ģeometriskie vidējie titri tika konstatēti pret 10 no 12 serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Imūnās atbildes pret 6A serotipu bija statistiski nozīmīgi augstākas pēc vakcinēšanas ar Prevenar 13, nekā pēc 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnas.

Gadu pēc vakcīnas Prevenar 13 saņemšanas 70 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem, kuri bija saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas, OPA titri bija samazinājušies, salīdzinot ar rādītājiem mēnesi pēc vakcinācijas, tomēr, OPA titri pret visiem serotipiem saglabājās augstāki nekā sākotnējā stāvoklī:

	Sākotnējie OPA ģeometriskie vidējie titri	OPA ģeometriskie vidējie titri vienu gadu pēc Prevenar 13
≥ 70 gadus veci pieaugušie, kuri saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas	9 līdz 122	18 līdz 381

Imūnās atbildes reakcija īpašās pacientu grupās

Indivīdiem ar tālāk aprakstītajām saslimšanām ir lielāks pneimokoku infekcijas risks. Prevenar 13 lietošanas izraisītā antivielu līmeņa klīniskā nozīme šajās īpašajās populācijās nav zināma.

Sirpjveida šūnu anēmija

Francijā, Itālijā, Lielbritānijā, ASV, Libānā, Ēģiptē un Saūda Arābijā tika veikts atklāts vienas grupas pētījums ar divām Prevenar 13 devām, ievadītām ar 6 mēnešu starplaiku. Pētījums tika veikts 158 bērniem un pusaudžiem ≥ 6 – <18 gadu vecumā ar sirpjveida šūnu anēmiju, kuri iepriekš bija vakcināti ar vienu vai vairākām 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devām vismaz 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Pēc pirmās vakcinācijas Prevenar 13 izraisītais antivielu līmenis, kas izteikts gan ar IgG GMC, gan OPA GMT, bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā pirms vakcinācijas. Pēc otrās devas ievadīšanas imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija pēc pirmās devas. Vienu gadu pēc otrās devas ievadīšanas ar IgG GMC un OPA GMT palīdzību noteiktais antivielu līmenis bija augstāks nekā pirms pirmās Prevenar 13 devas, izņemot 3. un 5. serotipa IgG GMC līmeni, kas bija skaitliski līdzīgs.

Prevenar (7-valentā) papildu imunogenitātes dati: bērni ar sirpjveida šūnu anēmiju

Prevenar imunogenitāti pētīja atklātā, daudzcentru pētījumā 49 zīdaiņiem ar sirpjveida šūnu anēmiju. Bērni bija vakcināti ar Prevenar (3 devas ar viena mēneša starplaiku, sākot no 2 mēnešu vecuma), un 46 no šiem bērniem 15–18 mēnešu vecumā saņēma arī 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Pēc primārās imunizācijas 95,6% subjektu antivielu līmenis pret visiem septiņiem Prevenar sastāvā esošiem serotipiem bija vismaz 0,35 $\mu\text{g/ml}$. Pēc polisaharīdu vakcīnas ievadīšanas novēroja nozīmīgu antivielu koncentrācijas paaugstināšanos pret septiņiem serotipiem, liecinot, ka imunoloģiskā atmiņa ir labi izveidojusies.

HIV infekcija

Pneimokoku vakcīnu vēl nesauņēmuši bērni un pieaugušie

Iepriekš nevakcināti, ar HIV inficēti bērni un pieaugušie ar $\text{CD4} \geq 200$ šūnu/ μl (vidēji 717,0 šūnām/ μl) un vīrusu slodzi <50000 kopiju/ml (vidēji 2090,0 kopiju/ml), kuriem nebija aktīvas ar AIDS saistītas slimības, saņēma 3 Prevenar 13 devas. Saskaņā ar vispārējiem ieteikumiem, vēlāk tika ievadīta viena 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas deva. Vakcīnas tika ievadītas pēc 1 mēnesi ilga starplaika. Aptuveni 1 mēnesi pēc katras vakcīnas devas ievadīšanas tika analizētas 259–270 vērtējamo subjektu imūnās atbildes. Pēc pirmās Prevenar 13 devas radās antivielu līmenis (tas tika noteikts ar IgG GMC un OPA GMT palīdzību), kas bija statistiski nozīmīgi augstāks par līmeni pirms vakcinācijas. Pēc otrās un trešās Prevenar 13 devas imūnās atbildes bija līdzīgas vai intensīvākas par tām, kas tika novērotas pēc pirmās devas.

Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Pieaugušie ar HIV infekciju vecumā ≥ 18 gadiem ar $\text{CD4} \geq 200$ šūnu/ μl (vidēji 609,1 šūna/ μl) un vīrusu slodzi $<50\ 000$ kopiju/ml (vidēji 330,6 kopijas/ml), kam nebija aktīvas ar AIDS saistītas slimības) un kuri iepriekš bija vakcināti ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, kas tika ievadīta vismaz 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā, saņēma trīs Prevenar 13 devas – pētījumā iekļaušanas brīdī, 6 mēnešus un 12 mēnešus pēc pirmās Prevenar 13 devas. Imūnās atbildes reakcija tika novērtēta 231–255 pētāmajām personām aptuveni vienu mēnesi pēc katras Prevenar 13 devas. Pēc pirmās devas Prevenar 13 izraisītais antivielu līmenis, kas izteikts gan ar IgG GMC, gan OPA GMT, bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā pirms vakcinācijas. Pēc otrās un trešās Prevenar 13 devas imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija pēc pirmās devas, vai labāka. 162 no pētījuma subjektiem iepriekš bija saņēmuši vienu 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devu, 143 subjekti- divas un 26 subjekti- vairāk nekā divas 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas. Subjektiem, kuri iepriekš bija saņēmuši divas vai vairāk 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas, imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija subjektiem, kuri iepriekš bija saņēmuši vienu devu.

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija

Bērniem un pieaugušajiem, kam vismaz divu gadu vecumā ir veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HSCT) un ir bijusi pilnīga hematoloģiska fona slimības remisija vai ļoti laba daļēja remisija limfomas un mielomas gadījumos, saņēma trīs Prevenar 13 devas ar vismaz 1 mēnesi ilgu laiku starp devām. Pirmā deva tika ievadīta 3–6 mēnešus pēc HSCT. Prevenar 13 ceturtā (revakcinācijas) deva tika ievadīta 6 mēnešus pēc trešās devas. Saskaņā ar vispārējiem ieteikumiem, 1 mēnesi pēc Prevenar 13 ceturtās devas ievadīšanas tika ievadīta viena 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas deva. Aptuveni 1 mēnesi pēc vakcinācijas ar IgG GMC palīdzību tika analizētas

168–211 vērtējamo subjektu imūnreakcijas. Katra Prevenar 13 deva paaugstināja antivielu līmeni. Visu serotipu gadījumos pēc Prevenar 13 ceturtās devas ievērojami pastiprinājās imūnā atbilde (salīdzinājumā ar imūno atbildi pēc trešās devas). Funkcionējošo antivielu titri (OPA titri) šajā pētījumā netika analizēti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti, lokālo panesamību un reprodukcijas un attīstības toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Dzintarskābe
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. apakšpunktā.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C). Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml suspensija injekcijām flakonā (I klases stikls) ar pelēku lateksu nesaturošu hlorbutila gumijas aizbāzni un alumīnija aizvalcējumu, un polipropilēna aizsargvāciņu.

Iepakojumā 1, 5, 10, 25 un 50 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Uzglabājot var izveidoties baltas nogulsnes un dzidrs slānis virs tā. Tā nav bojāšanās pazīme.

Pirms ievadīšanas vakcīna kārtīgi jāsakrata, lai iegūtu homogēnu baltu suspensiju. Tā pirms ievadīšanas vizuāli jāapskata, lai konstatētu, vai nav izveidojušās sīkas daļiņas un/vai mainījies fizikālais stāvoklis. Ja saturs izskatās savādāk nekā tam vajadzētu būt, nelietojiet to.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 9. decembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prevenar 13 suspensija injekcijām daudzdevu iepakojumā
Pneimokoku polisaharīdu konjugēta vakcīna (13-valenta, adsorbēta)
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 devas (0,5 ml) sastāvs:

Pneimokoku polisaharīds, 1. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 3. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 4. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 5. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 6A ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 6B ¹ serotips	4,4 µg
Pneimokoku polisaharīds, 7F ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 9V ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 14. ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 18C ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 19A ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 19F ¹ serotips	2,2 µg
Pneimokoku polisaharīds, 23F ¹ serotips	2,2 µg

¹Konjugēts ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu, adsorbēts uz alumīnija fosfāta.

1 deva (0,5 ml) satur aptuveni 32 µg CRM₁₉₇ nesējproteīna un 0,125 mg alumīnija.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Šis ir daudzdevu iepakojums. Informāciju par devu skaitu iepakojumā skatīt 6.5. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām daudzdevu iepakojumā (4 devas).
Vakcīna ir homogēna balta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aktīva imunizācija, lai aizsargātu zīdaiņus, bērnus un pusaudžus vecumā no 6 nedēļām līdz 17 gadiem no *Streptococcus pneumoniae* izraisītām invazīvām slimībām, pneimonijas un akūta vidusauss iekaisuma.

Aktīva imunizācija, lai aizsargātu pieaugušos vecumā ≥ 18 gadiem un gadus vecākus cilvēkus no *Streptococcus pneumoniae* izraisītām invazīvām pneimokoku infekcijām un pneimonijas.

Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu, lai iegūtu informāciju par aizsardzību pret specifiskiem pneimokoku serotipiem.

Prevenar 13 ir jālieto saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem, ņemot vērā invazīvās slimības un pneimonijas risku dažādās vecuma grupās, esošās blakusslimības un serotipu epidemioloģijas atšķirības dažādos ģeogrāfiskos reģionos.

4.2. Devas un lietošanas veids

Prevenar 13 imunizācijas grafikam jābūt pamatotam ar oficiālām rekomendācijām.

Devas

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Zīdaiņiem, kuri saņem pirmo Prevenar 13 devu, vakcinācijas kursu iesaka pabeigt ar Prevenar 13.

Zīdaiņi vecumā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem

Trīs devu primārais kurss

Ieteicamais imunizācijas kurss sastāv no četrām devām, katra 0,5 ml. Primārais zīdaiņu imunizācijas kurss sastāv no trim devām, pirmo devu parasti ievada 2 mēnešu vecumā, un intervāls starp devām ir vismaz 1 mēnesis. Pirmo devu var ievadīt, sākot no 6 nedēļu vecuma. Ceturto devu (revakcināciju) rekomendē 11 - 15 mēnešu vecumā.

Divu devu primārais kurss

Ja Prevenar 13 ir iekļauts zīdaiņu standarta imunizācijas programmā, var izmantot citu kursu, kas sastāv no trim devām, katra 0,5 ml. Pirmo devu var ievadīt no 2 mēnešu vecuma, otro devu – pēc 2 mēnešiem. Trešo devu (revakcināciju) rekomendē 11 - 15 mēnešu vecumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi (< 37 gestācijas nedēļas)

Priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem ieteiktais imunizācijas kurss sastāv no četrām devām – katra pa 0,5 ml. Primārais zīdaiņu vakcinācijas kurss sastāv no trim devām, pirmo devu ievadot 2 mēnešu vecumā un ievērojot vismaz 1 mēneša starplaiku starp devām. Pirmo devu var ievadīt arī jau sešu nedēļu vecumā. Ceturto devu (revakcināciju) iesaka ievadīt starp 11. un 15. dzīves mēnesi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nevakcinēti zīdaiņi un bērni \geq 7 mēnešu vecumā

7 - 11 mēnešus veci zīdaiņi

Divas devas, katra 0,5 ml, intervāls starp devām vismaz 1 mēnesis. Trešo devu rekomendē otrajā dzīves gadā.

12 - 23 mēnešus veci bērni

Divas devas, katra 0,5 ml, intervāls starp devām vismaz 2 mēneši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2 - 17 gadus veci bērni un pusaudži

Viena 0,5 ml deva.

Prevenar 13 vakcinācijas grafiks zīdaiņiem un bērniem, kuri iepriekš vakcinēti ar Prevenar (7-valentu) (*Streptococcus pneumoniae* 4., 6B, 9V, 14., 18C, 19F un 23F serotipi)

Prevenar 13 satur tos pašus septiņus serotipus, kas ir Prevenar sastāvā, izmantojot tādu pašu nesējproteīnu CRM₁₉₇.

Zīdaiņiem un bērniem, kuriem vakcinācija uzsākta ar Prevenar, to var nomainīt uz Prevenar 13 jebkurā vakcinācijas kursa posmā.

Mazi bērni (12-59 mēnešus veci), kuri pilnībā imunizēti ar 7-valento Prevenar

Maziem bērniem, kuriem ir veikta pilnīga imunizācija ar 7-valento Prevenar, jāsaņem viena 0,5 ml Prevenar 13 deva, lai izraisītu imūno atbildi pret 6 papildus serotipiem. Šī 0,5 ml Prevenar 13 deva jāievada ne ātrāk kā 8 nedēļas pēc pēdējās 7-valentā Prevenar devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5-17 gadus veci bērni un pusaudži

Bērni 5 līdz 17 gadu vecumā var saņemt vienu Prevenar 13 devu, ja tie iepriekš ir vakcinēti ar vienu vai vairākām Prevenar devām. Šī Prevenar 13 deva jāievada vismaz 8 nedēļas pēc pēdējās Prevenar (7-valentā) devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie vecumā ≥ 18 gadiem un gadus vecāki cilvēki

Viena deva.

Revakcinācijas nepieciešamība ar sekojošu Prevenar 13 devu nav noteikta.

Neatkarīgi no iepriekšējā pneimokoku vakcinācijas statusa, ja 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošana tiek uzskatīta par lietderīgu, Prevenar 13 jāievada vispirms (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Indivīdi ar blakusslimšanām, kas var veicināt uzņēmību pret invazīvu pneimokoku infekciju (piemēram, ar sirpjveida šūnu anēmiju vai HIV infekciju), arī iepriekš vakcinētie ar vienu vai vairākām 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devām, var saņemt vismaz vienu Prevenar 13 devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Cilvēkiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT) ieteicamajā imunizācijas sērijā ir četras 0,5 ml Prevenar 13 devas. Pirmajā sērijā ir trīs devas - pirmā deva ir jāievada 3–6 mēnešus pēc HSCT, un starp devām ir jābūt vismaz 1 mēnesi ilgām starplaikam. Ceturto (revakcinācijas) devu ieteicams ievadīt sešus mēnešus pēc trešās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ievadīšanas veids

Vakcīna jāievada intramuskulāras injekcijas veidā. Ieteicamās injicēšanas vietas ir augšstilba priekšējā sānu virsma (*musculus vastus lateralis*) zīdaiņiem vai deltveida muskulis augšdelmā bērniem un pieaugušajiem.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai pret difterijas toksoīdu.

Tāpat kā citu vakcīnu gadījumā, Prevenar 13 ievadīšana jāatliek pacientiem, kuriem ir akūta, smaga febrīla slimība. Tomēr viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav iemesls vakcinācijas atlikšanai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Prevenar 13 nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Tāpat kā visu injicējamo vakcīnu gadījumā, vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai medicīniskai palīdzībai un uzraudzībai reti iespējamu anafilaktisku reakciju gadījumā, kas rodas pēc vakcīnas ievadīšanas.

Šo vakcīnu intramuskulāras injekcijas veidā nedrīkst ievadīt cilvēkiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem asinsreces traucējumiem, kas varētu būt kontrindikācija intramuskulārai injekcijai, taču vakcīnu drīkst ievadīt subkutāni, ja vien iespējama ieguvums pārliecinoši atsver ievadīšanas risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Prevenar 13 aizsargās tikai pret tiem *Streptococcus pneumoniae* serotipiem, kas iekļauti vakcīnā, un neaizsargās pret citiem mikroorganismiem, kas izraisa invazīvas slimības, pneimoniju vai vidusauss iekaisumu. Tāpat kā jebkura vakcīna, arī Prevenar 13 var neaizsargāt visus individuālus, kas saņēmuši vakcināciju pret pneimokoku infekciju. Lai iegūtu jaunāko epidemioloģisko informāciju, kas attiecas uz Jūsu valsti, vērsieties atbilstošajā valsts iestādē.

Cilvēkiem ar imūnās sistēmas traucējumiem imunosupresīvās terapijas, ģenētiska defekta, cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas (HIV) vai citu iemeslu dēļ aktīvā imunizācijā var būt samazināta antivielu veidošanās.

Prevenar 13 drošuma un imunogenitātes dati ir pieejami par ierobežotu pacientu skaitu ar sirpjveida šūnu anēmiju, HIV infekciju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Prevenar 13 drošuma un imunogenitātes dati nav pieejami par pacientiem ar citiem specifiskiem imunitātes traucējumiem (piem., ar ļaundabīgiem audzējiem vai ar nefrotisko sindromu), tādēļ vakcinācija jāizvērtē individuāli.

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t. i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Klīniskajos pētījumos Prevenar 13 izraisīja imūno atbildi pret visiem trīspadsmit vakcīnā iekļautajiem serotipiem. Imūnā atbilde pret 3. serotipu pēc revakcinācijas devas nepārsniedza līmeni, kas tika novērots pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz imūnās atmiņas ierosināšanu pret 3. serotipu nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Reaģējušo personu funkcionālo antivielu titru attiecības (OPA titri $\geq 1:8$) pret 1., 3. un 5. serotipiem bija augstas. Tomēr OPA ģeometriskie vidējie titri pret šiem serotipiem bija zemāki kā pret pārējiem papildu vakcīnas serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsargājošo efektivitāti nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka 7-valentā Prevenar vakcīna (trīs devas primārajā kursā) izraisa labu imūno reakciju zīdaiņiem ar sirpjveida šūnu slimību, un tās drošums ir līdzīgs zema riska grupām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem, jāsaņem vecumam atbilstošs Prevenar 13 vakcinācijas kurss (skatīt 4.2. apakšpunktu). Konjugētas pneimokoku vakcīnas lietošana neaizstāj 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošanu 2 gadus veciem un vecākiem bērniem ar augstu *Streptococcus pneumoniae* izraisītu invazīvu slimību risku (piem., bērniem ar sirpjveida šūnu slimību, aspleniju, HIV infekciju, hroniskām slimībām vai novājinātu imunitāti). Ja vien tiek rekomendēts, tad paaugstināta riska bērniem pēc 24 mēnešu vecuma un iepriekš jau vakcinētiem ar Prevenar 13 jāsaņem 23-valenta pneimokoku polisaharīdu vakcīna. Intervālam starp 13-valentu pneimokoku konjugētu vakcīnu (Prevenar 13) un 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu jābūt ne mazākam par 8 nedēļām. Nav datu, kas liecinātu, ka 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas ievadīšana nevakcinētiem vai iepriekš ar Prevenar 13 vakcinētiem bērniem radītu samazinātu atbildes reakciju pret turpmākām Prevenar 13 devām.

Primārai imunizēšanai ordinējot vakcīnas ļoti neiznēsātiem (priekšlaicīgi dzimušiem) zīdaiņiem (kas dzimuši ≤ 28 grūtniecības nedēļās), īpaši tiem, kam anamnēzē ir elpošanas sistēmas nepietiekama brieduma pazīmes, jāapsver iespējama apnojas risks un nepieciešamība uzraudzīt zīdaiņa elpošanu 48 - 72 stundas pēc vakcīnas ievadīšanas. Vakcinēšana šai zīdaiņu grupai sniedz lielu ieguvumu, tāpēc to nedrīkst atlikt vai no tās atteikties.

Vakcīnas serotipiem aizsardzība pret vidusauss iekaisumu iespējama mazāka nekā pret invazīvu slimību. Tā kā vidusauss iekaisumu izraisa daudzi citi mikroorganismi, ne tikai pneimokoku serotipi, kas iekļauti vakcīnā, sagaidāmā aizsardzība pret vidusauss iekaisumu kopumā ir zema (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja Prevenar 13 tiek lietots vienlaikus ar Infanrix hexa (DTPa HBV-IPV/Hib), tad novēroto febrīlo reakciju biežums ir līdzīgs tam, kas novērots Prevenar (7-valentu) un Infanrix Hexa vienlaikus lietošanas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tika novērots palielināts ziņojumu skaits par krampjiem (ar vai bez drudža) un hipotonijas-hiporeaktivitātes epizodēm (HHE), lietojot Prevenar 13 vienlaikus ar Infanrix hexa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bērniem ar krampju lēkmēm vai drudža izraisītiem krampjiem anamnēzē, kā arī visiem bērniem, kuriem Prevenar 13 tiek ievadīts kopā ar veselu šūnu garā klepus vakcīnu, atbilstoši vietējām ārstēšanas vadlīnijām jānodrošina temperatūru pazeminoši līdzekļi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Prevenar 13 var ievadīt vienlaikus ar jebkuriem šo vakcīnu antigēniem gan monovalentu, gan kombinētu vakcīnu veidā: difterijas, stingumkrampju, acelulāras vai veselu šūnu garā klepus, b tipa *Haemophilus influenzae*, inaktivēta poliomiēlīta, B hepatīta (attiecībā uz Infanrix hexa skatīt 4.4. apakšpunktu), meningokoku C serotipa, masalu, cūciņu, masaliņu, vējbaku un rotavīrusa vakcīnu.

Prevenar 13 var arī ievadīt 12–23 mēnešu vecumā vienlaicīgi ar stingumkrampju toksoīda konjugēto meningokoku polisaharīdu A, C, W un Y serogrupas vakcīnu bērniem, kuri ir atbilstoši vakcinēti ar Prevenar 13 (ņemot vērā vietējās vadlīnijas).

Dati no pēcreģistrācijas klīniskā pētījuma, kurā tika izvērtēta pret drudža līdzekļu (ibuprofēna un paracetamola) profilaktiskas lietošanas ietekme uz imūno atbildi pret Prevenar 13, liecina, ka paracetamola vienlaikus lietošana vai lietošana vakcinācijas dienā var samazināt imūno atbildi pēc Prevenar 13 kursa zīdaiņiem. Atbildes reakcija uz revakcināciju, kas tika veikta pēc 12 mēnešiem, bija neizmainīta. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Dati par vienlaikus lietošanu ar citām vakcīnām pašlaik nav pieejami.

Pieaugušie 18 līdz 49 gadu vecumā

Dati par lietošanu vienlaikus ar citām vakcīnām nav pieejami.

Pieaugušie vecumā no 50 gadiem un vecāki

Prevenar 13 var ievadīt vienlaikus ar sezonālo trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV).

Divos pētījumos pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem un 65 gadus veciem un vecākiem tika pierādīts, ka Prevenar 13 var lietot vienlaicīgi ar trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV). Atbildes reakcija uz visiem trim TIGV antigēniem bija līdzīga gan ievadot TIGV vienu pašu, gan vienlaicīgi ar Prevenar 13.

Atbildes reakcija uz Prevenar 13 bija mazāk izteikta, ievadot to vienlaicīgi ar TIGV, salīdzinot ar gadījumiem, kad Prevenar 13 tika ievadīts viens pats, kaut gan netika novērota ilgtermiņa iedarbība uz antivielu līmeni asinīs.

Trešajā pētījumā piedalījās pieaugušie vecumā no 50 līdz 93 gadiem. Pētījumā tika atklāts, ka Prevenar 13 var lietot vienlaicīgi ar sezonālo kvadrivalento inaktivēto gripas vakcīnu (QIV). Imūnās atbildes reakcijas uz visiem četriem QIV celmiem nebija mazāk izteiktas, lietojot Prevenar 13 vienlaicīgi ar QIV, salīdzinājumā ar rādītājiem, kad QIV tika lietota atsevišķi.

Imūnās atbildes reakcijas uz Prevenar 13 nebija mazāk izteiktas, lietojot Prevenar 13 vienlaicīgi ar QIV, salīdzinājumā ar rādītājiem, kad Prevenar 13 tika lietots atsevišķi. Lietojot vienlaicīgi ar

trivalento vakcīnu, imūnās atbildes reakcijas uz daļu no pneimokoka serotīpiem bija zemākas, ja abas vakcīnas tika ievadītas vienlaicīgi.

Vienlaicīga lietošana ar citām vakcīnām nav izvērtēta.

Dažādas injicējamās vakcīnas jāievada atšķirīgās vakcinācijas vietās.

Prevenar 13 un 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas vienlaicīga ievadīšana nav pētīta. Klīniskajos pētījumos imūnā atbildes reakcija bija mazāk izteikta pret visiem serotīpiem gadījumos, kad Prevenar 13 tika ievadīts vienu gadu pēc 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas lietošanas, salīdzinājumā ar gadījumiem, kad Prevenar 13 tika ievadīts ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš nevakcinētiem subjektiem. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par pneimokoku 13-valentā konjugāta vakcīnas lietošanu grūtniecēm, tādēļ jāizvairās no Prevenar 13 lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pneimokoku 13-valentā konjugāta vakcīna izdalās mātes pienā.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Prevenar 13 neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības, kas minētas 4.8. apakšpunktā "Nevēlamās blakusparādības", var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pēcreģistrācijas periodā saņemto ziņojumu analīze liecina par potenciālu krampju (ar vai bez drudža) un HHE riska paaugstināšanos, salīdzinot grupas, kurās Prevenar 13 tika lietots kopā ar Infanrix hexa, un grupas, kurās tika lietots tikai Prevenar 13.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības visās vecuma grupās ir uzskaitītas šajā apakšpunktā katrā orgānu sistēmas klasē to sastopamības biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums tiek noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Vakcīnas drošums vērtēts kontrolētos klīniskajos pētījumos, kur 14267 devas tika ievadītas 4429 veselīgiem zīdaiņiem no 6 nedēļu vecuma pirmās vakcinācijas laikā un 11-16 mēnešu vecumā kā revakcinācija. Visos klīniskajos pētījumos zīdaiņiem Prevenar 13 ievadīja kopā ar standarta pediatrikām vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu drošums tika izvērtēts arī 354 iepriekš nevakcinētiem bērniem (vecumā no 7 mēnešiem līdz 5 gadiem).

Visbiežāk novērotās blakusparādības bērniem vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem bija reakcija vakcinācijas vietā, drudzis, uzbudināmība, samazināta ēstgriba, miegainība un/vai miega traucējumi.

Klīniskajā pētījumā bērniem, kuri vakcināti 2, 3 un 4 mēnešu vecumā, drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ biežāk bija bērniem, kuri saņēma Prevenar (7-valentu) vienlaikus ar Infanrix hexa (28,3% līdz 42,3%) salīdzinājumā ar bērniem, kuri saņēma tikai Infanrix hexa (15,6% līdz 23,1%). Pēc revakcinācijas devas 12 līdz 15 mēnešu vecumā par drudzi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ziņoja 50,0% bērnu, kuri saņēma vienlaikus Prevenar (7-valentu) un Infanrix hexa, salīdzinājumā ar 33,6% bērnu, kuri saņēma tikai Infanrix hexa. Šīs reakcijas galvenokārt bija vidēji smagas (temperatūra 39°C vai zemāka) un īslaicīgas.

Primārā Prevenar 13 kursa laikā reakcijas vakcinācijas vietā biežāk tika novērotas bērniem, kuri vecāki par 12 mēnešiem, salīdzinājumā ar zīdaiņiem.

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos Prevenar 13 drošuma profils bija līdzīgs Prevenar drošumam. Tālāk raksturotais drošuma profils balstās uz klīniskajos pētījumos iegūtiem datiem par vakcināciju ar Prevenar 13:

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā sejas tūska, aizdusa, bronhu spazmas.

Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: Krampji (tai skaitā febrīlie krampji)
Reti: Hipotonijas-hiporeaktivitātes epizode.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: Samazināta apetīte.
Bieži: Vemšana; caureja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: Izsitumi
Retāk: Nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Drudzis; uzbudināmība; vakcinācijas vietas eritēma, sacietējums/pietūkums vai sāpes/jutīgums; miegainība; slikts miegs.
Vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums 2,5–7,0 cm (pēc revakcinācijas devas vecākiem bērniem [2 - 5 gadus veciem]).
Bieži: Drudzis $> 39^{\circ}\text{C}$; kustību traucējumi vakcinācijas vietā (sāpju dēļ); vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums 2,5–7,0 cm (pēc zīdaiņu kursa).
Retāk: Vakcinācijas vietas eritēma vai sacietējums/pietūkums $> 7,0$ cm; raudulība.

Prevenar 13 pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Lai gan šīs blakusparādības netika novērotas Prevenar 13 klīniskajos pētījumos zīdaiņiem un bērniem, uzskata, ka tās ir Prevenar 13 blakusparādības, jo tās tika ziņotas pēcreģistrācijas periodā. Tā kā šīs reakcijas tika ziņotas spontānos ziņojumos, to sastopamības biežumu nevar noteikt, un tādēļ tas tiek uzskatīts kā „nav zināms”.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Līmfadenopātija (lokālizējas vakcinācijas vietas reģionā).

Imūnās sistēmas traucējumi

Anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas ieskaitot šoku; angioneirotiska tūska.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Multiformā eritēma.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Nātrene vakcinācijas vietā; dermatīts vakcinācijas vietā; nieze vakcinācijas vietā; pietvīkums.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Elpošanas apstāšanās (apnoja) ļoti neiznēsātiem jaundzimušajiem (≤ 28 grūtniecības nedēļām) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Drošums tika izvērtēts 592 bērniem (294 bija bērni vecumā no 5 līdz 10 gadiem, kuri iepriekš bija imunizēti ar vismaz ar vienu Prevenar devu un 298 bija bērni vecumā no 10 līdz 17 gadiem, kuri nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnu).

Visbiežāk novērotās blakusparādības bērniem un pusaudžiem 6 līdz 17 gadu vecumā bija:

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: Galvassāpes

Kuņģa - zarnu trakta traucējumi:

Ļoti bieži: Samazināta apetīte

Bieži: Vemšana, caureja

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Bieži: Izsitumi, nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Ļoti bieži: Uzбудināmība, eritēma vakcinācijas vietā; sacietējums/pietūkums vai sāpes/jutīgums, miegainība, slikta miega kvalitāte; jutīgums vakcinācijas vietā (ieskaitot traucētu kustību)

Bieži: Drudzis

Citas blakusparādības, kas iepriekš novērotas zīdaiņiem un bērniem 6 nedēļu līdz 5 gadu vecumā, var būt piemērojamas arī šajā vecuma grupā, bet šajā pētījumā netika novērotas, iespējams, mazā pētījuma dalībnieku skaita dēļ.

Papildus informācija par īpašām pacientu grupām

Bērniem un pusaudžiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, HIV infekciju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas blakusparādību sastopamības biežums ir līdzīgs, izņemot galvassāpes, vemšanu, caureju, drudzi, nogurumu, artralģiju un mialģiju.

Pieaugušie vecumā ≥ 18 gadiem un gados vecāki cilvēki

Zāļu drošums tika izvērtēts 7 klīniskajos pētījumos 91593 pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 101 gadam. Prevenar 13 tika ievadīts 48806 pieaugušajiem; 2616 (5,4 %) bija vecumā no 50 līdz 64 gadiem un 45291 (92,8 %) bija vecumā no 65 gadiem un vecāki. Vienā no 7 pētījumiem tika iekļauta no 18 līdz 49 gadus vecu pieaugušo grupa ($n = 899$), kuri saņēma Prevenar 13 un iepriekš nebija vakcinēti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. 1916 pieaugušie, kas saņēma Prevenar 13, iepriekš bija vakcinēti ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu – vismaz 3 gadus pirms pētījuma vakcīnas saņemšanas, savukārt 46890 pieaugušie nebija iepriekš vakcinēti ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Tika novērota tendence, ka lielāks vecums ir saistīts ar retāku nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu – pieaugušie vecumā > 65 gadiem neatkarīgi no tā, vai iepriekš bija vakcinēti ar pneimokoku vakcīnām, par nevēlamām blakusparādībām sūdzējās retāk nekā gados jaunāki (no 18 līdz 29 gadus veci) pieaugušie.

Kopumā visās vecuma grupās blakusparādību sastopamības biežums bija līdzīgs. Izņēmums bija vemšana, kas pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 49 gadiem bija ļoti bieži ($\geq 1/10$), bet visās pārējās vecuma grupās – bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), un drudzis, kas pieaugušajiem vecuma grupā no 18 līdz 29 gadiem bija ļoti bieži, bet visās pārējās vecuma grupās – bieži. Stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā, kā arī izteikti rokas kustīguma ierobežojumi no 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem bija ļoti bieži, bet visās pārējās vecuma grupās – bieži.

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības

Informācija par lokālām un sistēmiskām reakcijām tika iegūta pēc katras vakcinācijas- 14 dienas pēc kārtas 6 pētījumos un 7 dienas pēc kārtas pēdējā pētījumā. Turpmāk minētais blakusparādību biežums pamatots ar Prevenar 13 klīniskajiem pētījumiem pieaugušajiem:

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži: Samazināta apetīte

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: Galvassāpes

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: Caureja, vemšana (no 18 līdz 49 gadus veciem pieaugušajiem)

Bieži: Vemšana (50 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem)

Retāk: Slikta dūša

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: Paaugstinātas jutības reakcija, ieskaitot sejas tūsku, aizdusu, bronhospasmas

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: Izsitumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Drudzis; nogurums; eritēma vakcinācijas vietā, sacietējums/pietūkums vakcinācijas vietā; sāpes/jutīgums vakcinācijas vietā (stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā no 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži); ierobežota rokas kustība (ļoti izteikti rokas kustīguma ierobežojumi 18 līdz 39 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži).

Bieži: Drudzis (no 18 līdz 29 gadus veciem pieaugušajiem ļoti bieži)

Retāk: Limfadenopātija vakcinācijas vietas rajonā.

Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: Artralģija; mialģija

Kopumā netika konstatētas nozīmīgas atšķirības blakusparādību biežumā, ja Prevenar 13 tika ievadīts ar 23- valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš vakcinētiem pieaugušajiem.

Papildus informācija par īpašām pacientu grupām

Pieaugušajiem ar HIV infekciju bija līdzīgs blakusparādību sastopamības biežums, izņemot drudzi un vemšanu, kas bija ļoti bieži, un sliktu dūšu, kas bija bieži.

Pieaugušajiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas bija līdzīgs nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, izņemot drudzi un vemšanu, kas bija ļoti bieži.

Dažu ziņoto sistēmisko reakciju biežums bija lielāks gadījumos, ja Prevenar 13 tika ievadīts vienlaicīgi ar trivalento inaktivēto gripas vakcīnu (TIGV) salīdzinot ar gadījumiem, kad atsevišķi tika ievadīta TIGV (galvassāpes, drebuļi, izsitumi, samazināta ēstgriba, artralģija un mialģija) vai Prevenar 13 (galvassāpes, nogurums, drebuļi, samazināta ēstgriba un artralģija).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņojumi par Prevenar 13 pārdozēšanu zīdaiņiem un bērniem, ar to saprotot secīgu devu ievadīšanu pēc iepriekšējās devas biežāk, nekā ieteicams. Prevenar 13 pārdozēšanas gadījumā ziņotās blakusparādības bija tādas pašas, kā ievadot vakcīnu atbilstoši bērniem rekomendētajam ievadīšanas režīmam.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, pneimokoku vakcīnas; ATĶ kods: J07AL02

Prevenar 13 satur septiņus pneimokoku kapsulāros polisaharīdus, kas ir Prevenar sastāvā (4., 6B, 9V, 14., 18C, 19F, 23F), un sešus papildu polisaharīdus (1., 3., 5., 6A, 7F, 19A), visi konjugēti ar CRM₁₉₇ nesējproteīnu.

Saslimstība

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 nedēļām līdz 5 gadiem

Pamatojoties uz serotipu izplatības pētījumiem Eiropā pirms Prevenar ieviešanas, paredzams, ka Prevenar 13 aptvers 73–100 % (atkarībā no valsts) no visiem serotipiem, kas izraisa invazīvu pneimokoku infekciju bērniem līdz 5 gadu vecumam. Šajā vecuma grupā 1., 3., 5., 6A, 7F un 19A serotipi izraisa 15,6 % – 59,7 % invazīvo slimību; tas atkarīgs no valsts, pētījuma laika un Prevenar lietošanas.

Akūts vidusauss iekaisums ir bieži sastopama bērnu slimība ar dažādu etioloģiju. Baktērijas var izraisīt 60–70 % akūta vidusauss iekaisuma klīnisko epizožu. *S. pneumoniae* ir viens no biežāk sastopamajiem akūta vidusauss iekaisuma bakteriālajiem cēloņiem pasaulē.

Ir aprēķināts, ka Prevenar 13 aptver 90% serotipu, kas izraisa pret antibakteriāliem līdzekļiem rezistentu invazīvu pneimokoku infekciju.

Bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem pneimokoku infekciju izplatība ir zema, tomēr paaugstināts saslimstības un mirstības risks ir bērniem ar esošām blakus saslimšanām.

Pieaugušie vecumā ≥18 gadiem un gados vecāki cilvēki

Visbiežākā pneimokoku infekciju izpausme pieaugušajiem ir pneimonija.

Ziņojumos minētā sadzīvē iegūtās pneimonijas (SIP) un IPS izplatība Eiropā dažādās valstīs atšķiras; tā pieaug proporcionāli vecumam, sākot no 50 gadu vecuma, un ir vislielākā vecuma grupā ≥ 65 gadiem. *S. pneumoniae* ir visbiežākais SIP cēlonis, un ir aprēķināts, ka attīstītajās valstīs tas izraisa aptuveni 30 % no visiem SIP gadījumiem, kad pieaugušajiem nepieciešama hospitalizācija.

Pieaugušajiem visbiežākās IPS izpausmes ir bakterēmiska pneimonija (aptuveni 80 % IPS gadījumu pieaugušajiem), bakterēmija bez lokālām izpausmēm un meningīts. Pamatojoties uz novērojumu

datiem periodā pēc Prevenar iekļaušanas un pirms Prevenar 13 iekļaušanas bērnu vakcinācijas programmā, ar Prevenar 13 pneimokoku serotipiem pieaugušajiem var būt saistīti vismaz 50–76 % (atkarībā no valsts) IPS gadījumu.

SIP un IPS risks pieaugušajiem palielinās arī hronisku blakus slimību gadījumā, īpaši pacientiem ar anatomisku vai funkcionālu asplēniju, cukura diabētu, astmu, hronisku kardiovaskulāru, plaušu, nieru vai aknu slimību ir lielāks invazīvas pneimokoku infekcijas risks, un vislielākais tas ir pacientiem ar pavājinātu imunitāti, piemēram, pacientiem ar ļaundabīgām asinsrades slimībām vai HIV infekciju.

Prevenar 13 imunogenitātes klīniskie pētījumi zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem

Nav pētīta Prevenar 13 aizsargājošā efektivitāte pret invazīvu pneimokoku infekciju. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteikumiem, potenciālā spēja aizsargāt pret invazīvu pneimokoku infekciju zīdaiņiem un bērniem tiek vērtēta, salīdzinot imūno atbildi pret septiņiem plaši izplatītiem serotipiem, kas ir iekļauti gan Prevenar, gan Prevenar 13 sastāvā un pret kuriem vakcīnas tiešām aizsargā (par Prevenar (7-valentā) efektivitāti zīdaiņiem un bērniem skatīt tālāk). Imūnā atbilde pret sešiem papildu serotipiem arī tika vērtēta.

Pētījums ar Prevenar 13, kura sastāvā ir konservants 2-fenoksietanols (2-PE)

Drošuma un imunogenitātes dati par Prevenar 13, kura sastāvā ir konservants 2-PE (daudzdevu iepakojumā) un kas tika dots veseliem zīdaiņiem 8., 12. un 16. nedēļu vecumā, tika salīdzināti ar pētījuma datiem par Prevenar 13, kura sastāvā nav konservanta (250 zīdaiņi katrā grupā).

Imūnās atbildes reakcija pret pneimokokiem tika salīdzināta, izmantojot līdzvērtības kritērijus, tostarp pacientu skaitu procentos, kuriem pret polisaharīdu serotipa specifisku IgG koncentrācija serumā vienu mēnesi pēc primārā kursa bija $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, kā arī IgG ģeometriskās vidējās koncentrācijas salīdzinājumus (GMC). Turklāt tika salīdzināts arī OPA GMT pacientiem, kuri saņēma Prevenar 13 gan ar konservantu 2-PE, gan bez tā.

Līdzvērtība tai pacientu daļai, kuriem nodrošinātā IgG koncentrācija serumā bija $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, tika novērota visiem 13 serotipiem ($0,35 \mu\text{g/ml}$ pacientu grupā procentuālo vērtību atšķirību ticamības intervāla (TI) zemākā vērtība 97,5 % bija $> -10\%$). Turklāt visi 13 serotipi atbilda iepriekš noteiktajiem IgG GMC līdzvērtības kritērijiem (GMC koeficienta [GMR] TI zemākā vērtība 97,5 % TI bija lielāka par 0,5).

Attiecīgi OPA GMT koncentrācijas vērtības abās grupās bija līdzvērtīgas, izņemot grupu, kas saņēma Prevenar 13 ar 2-PE, kur 3. serotipam bija zemāka vērtība un serotipam 18C bija augstāka vērtība.

Pētījums ar Prevenar 13, kura sastāvā nav konservanta 2-PE

Imūnā atbilde pēc trīs devu primārā kursa zīdaiņiem

Klīniskajos pētījumos, kas veikti virknē Eiropas valstu un ASV, izmantojot dažādus vakcinācijas kalendārus, iekļauti divi randomizēti līdzvērtības pētījumi (Vācijā, izmantojot 2, 3, 4 mēnešu primāro kursu [006] un ASV, izmantojot 2, 4 un 6 mēnešu primāro kursu [004]). Šajos divos pētījumos imūno atbildi pret pneimokokiem salīdzināja, izmantojot līdzvērtības kritērijus, tostarp pacientu skaitu procentos, kuriem pret polisaharīdu serotipa specifisku IgG koncentrācija serumā vienu mēnesi pēc primārā kursa bija $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, kā arī IgG ģeometriskās vidējās koncentrācijas salīdzinājumus (ELISA GMC). Turklāt tika salīdzināts arī funkcionālo antivielu titrs (OPA) pacientiem, kas saņēma Prevenar un Prevenar 13. Sešiem papildu serotipiem šos rezultātus salīdzināja ar Prevenar recipientu mazāko atbildreakciju pret septiņiem biežākajiem serotipiem.

1. tabulā ir parādīts imūnās atbildes līdzvērtības pētījumā 006 salīdzinājums, ņemot vērā to zīdaiņu skaitu, kam pneimokoku antikapsulārā polisaharīda IgG koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$. Pētījuma 004 rezultāti bija līdzīgi. Prevenar 13 līdzvērtība (mazākā 95% TI vērtība reaģējušo ($0,35 \mu\text{g/ml}$) skaita atšķirībai procentos dažādām grupām bija $> -10\%$) tika novērota visiem 7

biežākajiem serotipiem, izņemot 6B serotipam pētījumā 006, kā arī 6B un 9V serotipiem pētījumā 004, kas nedaudz atšķirās. Visi septiņi serotipi atbilda iepriekš noteiktajiem IgG ELISA GMC līdzvērtības kritērijiem. Prevenar 13 izraisīja līdzīgu, bet nedaudz zemāku antivielu līmeņa pieaugumu nekā Prevenar pret septiņiem biežākajiem serotipiem. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Līdzvērtība tika konstatēta 6 papildu serotipiem, ņemot vērā to zīdaiņu skaitu, kam antivielu koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, un IgG ELISA GMC salīdzinājumu pētījumā 006, un 5 no šiem 6 serotipiem, izņemot 3. serotipam, pētījumā 004. IgG antivielu koncentrāciju $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 3. serotipam sasniedza 98,2% (pētījums 006) un 63,5% (pētījums 004) Prevenar 13 saņēmēju.

1. tabula: Pacientu, kam pneimokoku kapsulāro polisaharīdu IgG koncentrācija pēc zīdaiņu kursa 3. devas sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – pētījums 006			
Serotipi	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valenta Prevenar vakcīna % (N=277-279)	Atšķirība (95 % TI)
7-valentas Prevenar vakcīnas serotipi			
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)
Prevenar 13 papildu serotipi			
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)

* Vismazāk vakcinēto pētījumā 006 reaģēja uz 6B serotipu (87,1 %).

Pētījumos 004 un 006 Prevenar 13 izraisīja funkcionālu antivielu rašanos pret visiem 13 vakcīnas serotipiem. Atšķirības starp grupām pacientu skaitā, kam OPA titri pret 7 bieži sastopamajiem serotipiem bija $\geq 1:8$, netika konstatētas. Pētījumos 006 un 004 vienu mēnesi pēc primārā kursa OPA titru $\geq 1:8$ pret visiem septiņiem bieži sastopamajiem serotipiem sasniedza attiecīgi $> 96 \%$ un $> 90 \%$ Prevenar 13 saņēmēju.

Pārējiem 6 serotipiem pētījumos 004 un 006 vienu mēnesi pēc primārā kursa OPA titru $\geq 1:8$ sasniedza 91,4% līdz 100% vakcinēto ar Prevenar 13. Funkcionālo antivielu (OPA) ģeometriskie vidējie titri pret 1., 3. un 5. serotipu bija zemāki kā titri pret katru no pārējiem papildu serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsargājošo efektivitāti nav zināma.

Imūnā atbilde pēc divu devu primārā kursa zīdaiņiem

Imunogenitāte pēc divām devām zīdaiņiem ir aprakstīta četros pētījumos. Zīdaiņu skaits, kam mēnesi pēc otrās devas pneimokoku antikapsulārā polisaharīda IgG koncentrācija sasniedza $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, bija no 79,6% līdz 98,5% pret 11 no 13 vakcīnas serotipiem. Mazāks skaits zīdaiņu sasniedza šo antivielu koncentrācijas sliekšni pret 6B serotipu (27,9% - 57,3%) un 23F (55,8% - 68,1%) visos pētījumos 2 un 4 mēnešu režīmā, salīdzinot ar 58,4% pret 6B serotipu un 68,6% pret 23F serotipu pētījumā 3 un 5 mēnešu režīmā. Pēc revakcinācijas devas pret visiem vakcīnas serotipiem, tostarp 6B un 23F, bija divu devu primārajam kursam adekvāta imūnā atbilde. Lielbritānijas pētījumā funkcionālā antivielu reakcija (OPA) bija līdzīga pret visiem serotipiem, tostarp 6B un 23F, Prevenar un Prevenar 13 grupās pēc primārā kursa divu un četru mēnešu vecumā un pēc revakcinācijas devas 12 mēnešu vecumā. Pēc zīdaiņu kursa reaģējošo skaits ar OPV titru $\geq 1:8$ bija vismaz 87% un vismaz 93% – pēc

revakcinācijas devas ar Prevenar 13. OPA ģeometriskā vidējā titri pret 1., 3. un 5. serotipu bija zemāki kā pret pārējiem papildu vakcīnas serotipiem; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz aizsardzības efektivitāti nav zināma.

Revakcinācijas atbildes reakcijas pēc divu devu un trīs devu primārā kursa zīdaiņiem

Pēc revakcinācijas devas ievadīšanas pieauga antivielu koncentrācija pret visiem 13 serotipiem (salīdzinot ar līmeņiem pirms revakcinācijas). 12 serotipiem antivielu koncentrācija pēc revakcinācijas bija augstāka, nekā pēc primārā kursa zīdaiņiem. Šie novērojumi saskan ar adekvātas imūnās atmiņas ierosināšanu. Imūnā atbilde pret 3. serotipu pēc revakcinācijas devas nepārsniedza to līmeni, kas tika novērots pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa; šī fenomena klīniskā nozīme attiecībā uz imūnās atmiņas indukciju pret 3. serotipu nav zināma.

Antivielu atbildes reakcija pret revakcinācijas devu pēc divu vai trīs devu primārā kursa bija līdzīga visiem 13 vakcīnas serotipiem.

Bērniem vecumā no 7 mēnešiem līdz 5 gadiem vecumam atbilstoša imunizācijas kalendāra ievērošana (kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā) izraisīja antikapsulārā polisaharīda IgG antivielu līmeņa pieaugumu pret katru no 13 serotipiem, kas ir vismaz tādā pašā līmenī kā trīs devu primārajā kursā zīdaiņiem.

Antivielu saglabāšanās un imunoloģiskā atmiņa tika vērtēta pētījumos veseliem bērniem, kuri saņēma vienreizēju Prevenar 13 devu ne ātrāk kā 2 gadus pēc to iepriekšējās imunizācijas ar 4 Prevenar devām, vai 3 devu Prevenar kursu zīdaiņiem ar sekojošu Prevenar 13 vakcināciju 12 mēnešu vecumā, vai 4 Prevenar 13 devām.

Vienreizēja Prevenar 13 deva bērniem vidēji 3,4 gadu vecumā, neatkarīgi no iepriekšējās vakcinācijas vēstures ar Prevenar vai Prevenar 13, izraisīja spēcīgu antivielu atbildes reakciju gan pret 7 kopīgajiem serotipiem, gan 6 papildus Prevenar 13 serotipiem.

Kopš 7-valentā Prevenar ieviešanas 2000. gadā, pneimokoku infekciju uzraudzības dati nav pierādījuši, ka Prevenar bērībā ierosinātā imunitāte būtu vājinājusies laika gaitā.

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi

Prevenar 13 drošums un imunogenitāte, ievadot vakcīnu 2, 3, 4 un 12 mēnešu vecumā, tika vērtēta aptuveni 100 priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (vidējais aprēķinātais gestācijas vecums – *Estimated Gestational Age* [EGA] – 31 nedēļa; robežās no 26 līdz 36 nedēļām) un salīdzināta ar aptuveni 100 iznēsātiem zīdaiņiem (vidējais EGA 39 nedēļas; robežās no 37 līdz 42 nedēļām).

Imūnās atbildes reakcija priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem un iznēsātiem zīdaiņiem tika salīdzināta, proporcionāli novērtējot to subjektu skaitu, kuri sasniedza pneimokoku polisaharīdu IgG saistošo antivielu koncentrāciju $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 mēnesi pēc zīdaiņu vakcinācijas kursa. Šī pieeja Prevenar 13 un Prevenar imunogenitātes salīdzināšanai tiek pamatota ar PVO vadlīnijām.

Vairāk nekā 85% zīdaiņu 1 mēnesi pēc vakcinācijas kursa tika sasniegta pneimokoku polisaharīdu IgG saistošo antivielu koncentrācija $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, izņemot 5. serotipam (71,7%), 6A serotipam (82,7%) un 6B serotipam (72,7%) priekšlaikus dzimušo zīdaiņu grupā. Šiem 3 serotipiem atbildes reakcija priekšlaikus dzimušo zīdaiņu grupā bija ievērojami zemāka nekā starp iznēsātajiem zīdaiņiem. Aptuveni vienu mēnesi pēc devas ievadīšanas maziem bērniem tāds pats antivielu koncentrācijas sliekšnis katrā grupā tika sasniegts >97%, izņemot 3. serotipam (71% priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem un 79% iznēsātiem zīdaiņiem). Nav zināms, vai priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem imūnās atbildes reakcija rodas pret visiem serotipiem. Kopumā priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem serotipam specifisko IgG GMC bija zemāka nekā iznēsātiem zīdaiņiem.

Pēc vakcinācijas kursa zīdaiņiem OPA GMT bija līdzīgs priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, salīdzinājumā ar iznēsātiem zīdaiņiem, izņemot 5. serotipu, kas bija zemāks priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem. OPA GMT pēc devas ievadīšanas maziem bērniem, salīdzinājumā ar tiem, kam vakcinācija

tika veikta zīdaiņa vecumā, bija līdzīgs vai zemāks 4 serotipiem (4, 14, 18C, 19F un), un statistiski ievērojami lielāks 6 serotipiem no 13 (1, 3, 5, 7F, 9V, un 19A) priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, salīdzinājumā ar 10 serotipiem no 13 (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, 23F un) iznēsātiem zīdaiņiem.

Bērni (12-59 mēnešus veci), kuriem veikts pilns imunizācijas kurss ar 7-valento Prevenar

Pēc vienreizējas Prevenar 13 devas ievadīšanas bērniem (12-59 mēnešus veciem), kuriem ir veikts pilns imunizācijas kurss ar 7-valento Prevenar (2 vai 3 devu primārais kurss plus revakcinācija), seruma IgG līmenis $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ un OPA titrs $\geq 1:8$ tika sasniegts vismaz 90 % gadījumu. Tomēr 3 (serotipi 1, 5 un 6A) no 6 papildus serotipiem tika uzrādīts zemāks IgG GMC un OPA GMT līmenis, salīdzinot ar tiem bērniem, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu Prevenar 13 vakcinācijas devu. GMC un GMTs zemāka līmeņa klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Nevakcinēti bērni (12-23 mēnešus veci)

Pētījumi nevakcinētiem bērniem (12-23 mēnešus veciem) ar 7-valento Prevenar pierādīja, ka nepieciešamas 2 devas, lai sasniegtu tādu seruma IgG koncentrāciju serotipiem 6B un 23F, kas līdzīga tam, ko izraisa 3 devu kurss zīdaiņiem.

Bērni un pusaudži 5 - 17 gadu vecumā

Atklātā pētījumā 592 veseliem bērniem un pusaudžiem, ieskaitot bērnus ar astmu (17,4%), kuriem var būt nosliece uz pneimokoku infekciju, Prevenar 13 izraisīja imūno atbildi pret visiem 13 serotipiem. Viena Prevenar 13 deva tika ievadīta 5 līdz 10 gadus veciem bērniem, kuri agrāk vakcinēti ar vismaz 1 Prevenar devu, un bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā, kuri iepriekš nebija saņēmuši pneimokoku vakcīnu.

Gan bērniem 5 līdz 10 gadu vecumā, gan bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā imūnā atbilde uz Prevenar 13 nebija zemāka par Prevenar pret 7 kopīgajiem serotipiem un 6 papildus serotipiem Prevenar 13, salīdzinot ar imūno atbildi pēc ceturtās devas zīdaiņiem, kas vakcinēti 2, 4, 6 un 12-15 mēnešu vecumā, nosakot seruma IgG.

1 mēnesi pēc vakcinācijas OPA GMT bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā nebija zemāki par OPA GMT 5 līdz 10 gadu vecuma grupā 12 no 13 serotipiem (izņemot serotipu 3).

Imūnā atbilde pēc ievadīšanas subkutāni

Prevenar 13 ievadīšana subkutāni tika izvērtēta nesalīdzinošā pētījumā, apsekojot 185 veselus japāņu zīdaiņus un bērnus, kas saņēma 4 devas attiecīgi 2; 4; 6 un 12–15 mēnešu vecumā. Pētījumā konstatēja, ka drošums un imunogenitāte kopumā atbilda novērojumiem pētījumos par ievadīšanu intramuskulāri.

Prevenar 13 efektivitāte

Invazīva pneimokoku slimība

Anglijas Sabiedrības Veselības organizācijas publicētie dati rāda, ka četrus gadus pēc Prevenar ieviešanas kā divu devu primārās vakcinācijas kursu zīdaiņiem ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, un ar 94% vakcinācijas pārklājumu, Anglijā un Velsā tika ziņots par 7 vakcīnas serotipu izraisīto slimību samazināšanos par 98% (95% TI 95; 99). Attiecīgi četrus gadus pēc pāriešanas uz Prevenar 13 turpinājās 7 Prevenar serotipu izraisītās invazīvās pneimokoku slimības (IPS) izplatības samazinājums no 76% bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, līdz 91% bērniem 5–14 gadu vecumā. Ar serotipu saistītā samazināšanās visiem pieciem (5) Prevenar 13 ietvertajiem papildu serotipiem (netika novērotas serotipa 5 izraisītas IPS) dažādās vecuma grupās ir attēlota 2. tabulā un bija no 68% (serotipam 3) līdz 100% (serotipam 6A) bērniem līdz 5 gadu vecumam. Nozīmīga izplatības samazināšanās tika novērota arī lielāka vecuma grupās, kur netika veikta vakcinācija ar Prevenar 13 (netiešais efekts).

2. tabula. Ar serotipu saistīto gadījumu skaits un IPS izplatības samazināšanās 2013./2014. gadā salīdzinājumā ar 2008./2009.–2009./2010. gadu (2008./2010. gadu) pēc vecuma Anglijā un Velsā

	<5 gadu vecumā			5–64 gadu vecumā			≥65 gadu vecumā		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazināšanās (95% TI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazināšanās (95% TI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	%, izplatības samazināšanās (95% TI*)
Prevenar 13 ietvertie papildu serotipi									
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%)**
[§] Samērots pēc serotipēto paraugu proporcijas, trūkstošā vecuma, kopsaucēja, salīdzinot ar 2009./2010. gadu un kopējo IPS tendenci līdz 2009./2010. gadam (pēc tam tendenču samērošana netika veikta). * 95% TI aprēķināts pēc Puasona intervāla, balstoties uz izkliedes koeficientu 2,1 saskaņā ar visu IPS datu modelēšanu par 2000.-2006. gadu pirms Prevenar ieviešanas. ** p<0,005, ieskaitot 6A, kur p=0,002									

Vidusauss iekaisums (VI)

Izraēlā veiktā, publicētā pētījumā, lietojot 2 devu primāro kursu ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, Prevenar 13 ietekme uz VI tika aprakstīta uz populāciju balstītā aktīvas novērošanas sistēmā ar timpanocentzē iegūta vidusauss šķidruma uzņēmumu Izraēlas bērniem ar VI līdz 2 gadu vecumam.

Pēc Prevenar un attiecīgi pēc Prevenar 13 ieviešanas samazinājās izplatība no 2,1 gadījuma uz 0,1 gadījumu uz 1000 bērniem (95%) Prevenar serotipiem un serotipam 6A, kā arī samazinājās izplatība no 0,9 gadījumiem uz 0,1 gadījumu uz 1000 bērniem (89%) Prevenar 13 papildu serotipiem 1, 3, 5, 7F un 19A. Laika posmā no 2004. gada jūlija (pirms Prevenar ieviešanas) līdz 2013. gada jūnijam (pēc

Prevenar 13 ieviešanas) kopējais pneimokoku izraisītais VI gadījumu skaits gadā samazinājās no 9,6 gadījumiem uz 2,1 gadījumu uz 1000 bērniem.

Pneimonija

Daudzcentru novērojuma pētījumā Francijā, salīdzinot laika posmus pirms un pēc pāriešanas no Prevenar uz Prevenar 13, par 16% (no 2060 uz 1725 gadījumiem) samazinājās sabiedrībā iegūtās pneimonijas (SIP) gadījumu skaits uzņemšanas nodaļās bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 15 gadiem.

Samazināšanās par 53% (no 167 uz 79 gadījumiem) ($p < 0,001$) bija SIP gadījumiem ar pleirālu izsvīdumu, bet par 63% (no 64 uz 24 gadījumiem) ($p < 0,001$) — mikrobioloģiski apstiprinātiem SIP gadījumiem. Otrajā gadā pēc Prevenar 13 ieviešanas kopējais SIP gadījumu skaits, ko ierosināja Prevenar 13 papildu 6 vakcīnas serotipi, samazinājās no 27 uz 7 izolātiem (par 74%).

Visu ceļoņu izraisītas pneimonijas samazināšanās vispilgtāk izteikta bija jaunākajās vakcinācijas vecuma grupās ar samazināšanos par 31,8% (no 757 uz 516 gadījumiem) un 16,6% (no 64 uz 24 gadījumiem) attiecīgi vecumā < 2 gadiem un 2 līdz 5 gadu vecumā. Gadījumu skaits vecākiem, galvenokārt nevakcinātiem bērniem (> 5 gadiem) pētījuma laikā nemainījās.

Nepārtrauktā uzraudzības sistēmā (no 2004. gada līdz 2013. gadam), lai aprakstītu Prevenar un attiecīgi Prevenar 13 ietekmi uz SIP bērniem līdz 5 gadu vecumam Dienvidizraēlā, lietojot divu devu primāro kursu ar revakcinācijas devu otrajā dzīves gadā, par 68% (95% TI 73; 61) samazinājās ambulatorie apmeklējumi, bet par 32% (95% TI 39; 22) — stacionēšana ar alveolāru SIP pēc Prevenar 13 ieviešanas, salīdzinot ar laika posmu pirms Prevenar ieviešanas.

Ietekme uz nazofaringeālu nēsāšanu

Uzraudzības pētījumā Francijā bērniem ar akūtu vidusauss iekaisumu, tika noteiktas izmaiņas pneimokoku serotipu nazofaringeālā (NF) nēsāšanā pēc Prevenar (7-valentā) ieviešanas un pēc tam arī pēc Prevenar 13 ieviešanas. Prevenar 13 ievērojami samazināja visu papildus 6 serotipu (un serotipa 6C) NF nēsāšanu un atsevišķu serotipu 6.c, 7F, 19A nēsāšanu, salīdzinot ar Prevenar. Nēsāšanas samazināšanās bija novērota arī serotipam 3 (2,5% vs 1,1%, $p = 0,1$). Nēsāšana netika novērota serotipiem 1 un 5.

Konjugētas pneimokoku vakcinācijas ietekme uz nazofaringeālu nēsāšanu tika pētīta randomizētā dubultmaskētā pētījumā, kurā zīdaiņi Izraēlā saņēma Prevenar 13 vai Prevenar (7-valentu) 2, 4, 6 un 12 mēnešu vecumā. Prevenar 13 ievērojami samazināja visu 6 papildus serotipu (un serotipa 6C) un atsevišķu serotipu 1, 6a, 6c, 7F, 19A iegūšanu NF ceļā, salīdzinājumā ar Prevenar. Samazināšanās netika novērota serotipam 3, un serotipam 5 kolonizācija bija pārāk reta, lai novērtētu ietekmi. Pārējiem 6 no atlikušajiem 7 kopīgajiem serotipiem novēroja līdzīgu NF nēsāšanu abu vakcīnu grupās; ievērojama samazināšanās tika novērota serotipam 19F.

Šajā pētījumā tika dokumentēta *S. pneumoniae* serotipu 19A, 19F, un 6A neuzņēmīguma samazināšanās pret vairākām antibiotikām. Samazināšanās bija robežās no 34% līdz 62%, atkarībā no serotipa un antibiotikas.

Prevenar (7-valentas vakcīnas) aizsargājošā efektivitāte zīdaiņiem un bērniem

7-valentā Prevenar efektivitāte vērtēta divos lielos pētījumos: Ziemeļkalifornijas (*the Northern California Kaiser Permanente* -NCKP) pētījumā un Somijas vidusauss iekaisuma pētījumā (*Finnish Otitis Media* - FinOM). Abi pētījumi bija randomizēti, dubultmaskēti, aktīvi kontrolēti pētījumi, kur zīdaiņus randomizēja Prevenar vai kontroles vakcīnas grupās (NCKP pētījumā kontrolei bija meningokoku C serogrupas CRM-konjugēta [MnCC] vakcīna; FinOM pētījumā –B hepatīta vakcīna) četru devu kursā 2, 4, 6 un 12-15 mēnešu vecumā. Šo pētījumu efektivitātes rezultāti (par invazīvu pneimokoku infekciju, pneimoniju un akūtu vidusauss iekaisumu) apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: 7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitātes kopsavilkums¹			
Tests	N	VE²	95% TI
NCKP: vakcīnas serotips, stacionārā ³	30258	97 %	85; 100
NCKP: klīniska pneimoniya ar patoloģiskām izmaiņām krūškurvja rentgenā	23746	35 %	4; 56
NCKP: akūts vidusauss iekaisums (AVI) ⁴	23746		
Visas epizodes		7 %	4; 10
Recidivējošs AVI (3 epizodes 6 mēnešu laikā vai 4 epizodes gada laikā)		9 %	3; 15
Recidivējošs AVI (5 epizodes 6 mēnešu laikā vai 6 epizodes gada laikā)		23 %	7; 36
Ievietota timpanostomijas caurulīte		20,3 %	2; 35
FinVA: akūts vidusauss iekaisums	1662		
Visas epizodes		6 %	-4; 16
Visi pneimokoku izraisīti AVI		34 %	21; 45
Vakcīnas serotipu izraisīti AVI		57 %	44; 67
¹ Saskaņā ar protokolu			
² Vakcīnas efektivitāte			
³ 1995. gada oktobris līdz 1999. gada 20. aprīlis			
⁴ 1995. gada oktobris līdz 1998. gada 30. aprīlis			

Prevenar (7-valentas) vakcīnas efektivitāte

7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitāte (gan tiešais, gan netiešais efekts) pret pneimokoku infekciju ir pētīts gan divu, gan trīs devu zīdaiņu primārā kursa imunizācijas programmās, katrai ar revakcinācijas devām (4. tabula). Pateicoties Prevenar plašajai izmantošanai, invazīvu pneimokoku infekciju biežums ir pastāvīgi un būtiski samazinājies.

Izmantojot skrīninga metodi, serotipiem tika noteikta specifiskā efektivitāte pēc divām devām pret 6B un 23F serotipiem līdz 1 gada vecumam un Lielbritānijā tā bija attiecīgi 66 % (-29; 91 %) un 100 % (25; 100 %)

4. tabula: Kopsavilkums par 7-valentās Prevenar vakcīnas efektivitāti pret invazīvu pneimokoku infekciju			
Valsts (ieviešanas gads)	Ieteicamā vakcinācijas shēma	Slimības samazināšanās, %	95 % TI
Lielbritānija (Anglija un Velsa) ¹ (2006.g.)	2, 4 un 13 mēneši	<u>Vakcīnas serotipi:</u> 2 devas līdz 1 gada vecumam: 85 %	49; 95 %
ASV (2000.g.)	2, 4, 6, +12-15 mēneši		
Bērni < 5 ²		Vakcīnas serotipi: 98 % Visi serotipi: 77 %	97; 99 % 73; 79 %
Personas ≥ 65 ³		Vakcīnas serotipi: 76 % Visi serotipi: 38 %	nav piemērots nav piemērots
Kanāda (Kvebeka) ⁴ (2004.g.)	2, 4 un 12 mēneši	Visi serotipi: 73 % <u>Vakcīnas serotipi:</u> divu devu zīdaiņu kursā: 99 % pabeigtā kursā: 100 %	nav piemērots 92, 100 % 82, 100 %
¹ Bērni līdz 2 gadu vecumam. Aprēķinātā vakcīnas efektivitāte 2008. gada jūnijā (Brūma metode).			
² 2005. gada dati			
³ 2004. gada dati			
⁴ Bērni līdz 5 gadu vecumam. 2005. gada janvāris līdz 2007. gada decembris. Pilna efektivitāte standarta 2+1 kursam vēl nav pieejama.			

Akūts vidusauss iekaisums

Kopš vakcīnas iekļaušanas nacionālās imunizācijas programmās Prevenar efektivitāte 3+1 kursā novērota arī pret akūtu vidusauss iekaisumu un pneimoniju. Retrospektīvi vērtējot plašu ASV apdrošinātāju datu bāzi, bērniem līdz 2 gadu vecumam vizītes AVI dēļ samazinājās par 42,7 % (95 % TI, 42,4-43,1 %) un zāles AVI ārstēšanai tika parakstītas par 41,9 % mazāk, salīdzinot ar situāciju pirms vakcīnas reģistrācijas (2004. gads pret 1997.–1999.gadu). Līdzīgā analīzē hospitalizācijas un ambulatorās vizītes visu iemeslu pneimoniju dēļ samazinājās par attiecīgi 52,4 % un 41,1 %. Gadījumos, kas atzīti par pneimokoku pneimonijām, bērniem līdz 2 gadu vecumam novērotais hospitalizāciju un ambulatoro vizīšu samazinājums bija attiecīgi 57,6 % un 46,9 %, salīdzinot ar situāciju pirms vakcīnas reģistrācijas (2004.gads pret 1997.–1999.g.). Lai arī šāda veida novērojumu analīzēs nevar secināt tiešu cēloņu un sekas saistību, šie dati liek domāt, ka Prevenar ir būtiska loma glotādu slimību (AVI un pneimonijas) uzliesmojumu samazināšanā mērķa populācijā.

Pētījums par efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem

Efektivitāte pret vakcīnas tipa (VT) pneimokoku SIP un IPS tika vērtēta Nīderlandē veiktā plašā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – CAPiTA*). 84496 pacienti, kuru vecums bija vismaz 65 gadi, tika vienu reizi vakcinēti ar Prevenar 13 vai placebo, tos randomizējot attiecībā 1:1.

CAPiTA pētījumā tikai iesaistīti brīvprātīgie vecumā no 65 gadiem, un viņu demogrāfiskie un veselības stāvokļa rādītāji var atšķirties no datiem personām, kuriem nepieciešama vakcinācija.

Pirmais ar krūškurvja rentģenu apstiprinātais pneimonijas gadījums, kad bija nepieciešama hospitalizācija, tika identificēts apmēram 2 % šīs populācijas (n=1814 pacienti); no tiem 329 gadījumos tika apstiprināta pneimokoku izraisīta SIP, bet 182 gadījumi bija VT pneimokoku SIP protokola un modificētās plānotās ārstēšanas (*modified intent to treat – mITT*) populācijās. Analizējot primāro efektivitātes kritēriju (katrā protokola populācijā), tika reģistrētas 139 (49 Prevenar 13 un 90 placebo) VT-SIP pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 45,56 % (95,2 % TI; 21,82–62,49; p=0,0006).

Efektivitāte katrā protokola populācijā tika konstatēta arī diviem sekundārajiem efektivitātes kritērijiem. Nebakterēmiskas/neinvazīvas (NB/NI) pneimokoku SIP sekundārā efektivitātes kritērija gadījumā tika reģistrētas 93 (33 Prevenar 13 un 60 placebo) NB/NI VT pneimokoku SIP pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 45,00 % (95,2 % TI, 14,21–65,31; p=0,0067). IPS sekundārā efektivitātes kritērija gadījumā tika reģistrētas 35 (7 Prevenar 13 un 28 placebo) VT-IPS pirmās epizodes, līdz ar to efektivitāte bija 75,00 % (95,2 % TI, 41,06–90,87; p=0,0005).

Aizsardzība pret VT pneimokoku SIP, NB/NI VT pneimokoku SIP un VT-IPS pirmo epizodi ilga visu pētījuma laiku, t.i., četrus gadus.

Pētījums netika izstrādāts, lai uzrādītu efektivitāti apakšgrupās, kā arī pacientu skaits vecuma grupā no 85 gadiem nebija pietiekams, lai tajā uzrādītu efektivitāti.

Imunogenitātes pētījumi pieaugušajiem vecumā >18 gadiem un gados vecākiem cilvēkiem

Pieaugušajiem aizsargājošo antivielu līmeņa sliksnis pret polisaharīdu serotipa specifisku IgG koncentrāciju serumā nav noteikts. Lai novērtētu potenciālo spēju aizsargāt pret invazīvu pneimokoku infekciju un pneimoniju, visos pivotālajos klīniskajos pētījumos kā surogāta marķieris tika izmantots serotipa specifisks opsanofagocitējošo funkcionālo antivielu titrs (OPA). Vienu mēnesi pēc katras vakcinācijas tika aprēķināti OPA ģeometriskie vidējie titri. OPA titri tiek izteikti kā augstākā seruma atšķaidījuma apgrieztais lielums, kas samazina pneimokoku izdzīvošanu par vismaz 50 %.

Pivotāli pētījumi ar Prevenar 13 tika veikti, lai pierādītu, ka funkcionālo antivielu reakcija pret 13 serotipiem ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, un pret dažiem serotipiem tā ir augstāka, salīdzinot ar imūno atbildi pret 12 serotipiem, ja izmanto licencēto 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu [1,

3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] vienu mēnesi pēc vakcinēšanas. Specifiskajā funkcionālajā antivielu titrā imūnā atbilde pret 6A serotipu, ko satur tikai Prevenar 13, uzrādīja četrkārtīgu pieaugumu, salīdzinot ar līmeni pirms imunizācijas.

Prevenar 13 imunogenitāte pētīta piecos klīniskajos pētījumos Eiropā un ASV dažādās vecuma grupās no 18 līdz 95 gadu vecumam. Šobrīd pieejami imunogenitātes dati par veiktajiem klīniskajiem pētījumiem ar Prevenar 13 pieaugušo grupā vecumā no 18 gadiem un vecākiem, ieskaitot tos pieaugušos, kuri ir 65 gadus veci un vecāki un kuri iepriekš saņēmuši vienu vai vairākas 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas piecus gadus pirms iesaistīšanās pētījumā. Katrā pētījumā iekļauti veseli un imunoloģiski veseli pieaugušie ar stabilu blakus saslimšanu stāvokli pētījuma sākumā, kas var veicināt pneimokoku infekciju (piem., hroniskas kardiovaskulāras slimības, hroniskas elpceļu slimības, ieskaitot astmu, nieru slimības un cukura diabēts, hroniskas aknu slimības, ieskaitot alkohola aknu slimības), kā arī pieaugušie ar tādiem riska faktoriem kā smēķēšana un alkoholisms.

Prevenar 13 imunogenitāte un drošība konstatēta pieaugušajiem, kuri ir 18 gadus veci un vecāki, ieskaitot arī tos, kuri iepriekš saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Pieaugušie, kuri iepriekš nav saņēmuši 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Tiešajā salīdzinošajā klīniskajā pētījumā, kas veikts pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem, pētījumā iesaistītie saņēma vienu devu Prevenar 13 vai vienu devu 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šī pētījuma ietvaros citi pieaugušie vecumā no 50 līdz 59 gadiem un vēl viena 18–49 gadus vecu pieaugušo grupa saņēma vienu devu Prevenar 13.

5. tabulā salīdzināti OPA ģeometriskie vidējie titri vienu mēnesi pēc devas saņemšanas vecuma grupā no 60 līdz 64 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, un vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13.

5. tabula: OPA ģeometriskie vidējie titri pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu (PPSV23), un pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem, kuri saņēmuši vienu devu Prevenar13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 attiecībā	
	50-59 gadi	60-64 gadi	60-64 gadi	50-59 gadus veci		pret PPSV23,	
	N=350-384	N=359-404	N=367-402	attiecībā pret		60-64 gadi	
Serotips	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% TI)	GMR	(95 % TI)
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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 0.5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, ja divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 1.

^c Serotipam 6A[†], ko satur tikai Prevenar 13, tika noteikta statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija, ja divpusējā 95% ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 2.

Pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem OPA ģeometriskie vidējie titri ar Prevenar 13 ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu pret divpadsmit serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Pret 9 serotipiem OPA titri konstatēti kā statistiski nozīmīgāki to vidū, kuri saņēma Prevenar 13.

Pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem OPA ģeometriskie vidējie titri pret visiem 13 serotipiem ar Prevenar 13 ir bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar imūno atbildi pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem. 9 serotipos imūnā atbilde ir saistīta ar vecumu, jo pieaugušajiem vecumā no 50 līdz 59 gadiem imūnā atbilde ir statistiski nozīmīgāka nekā pieaugušajiem vecumā no 60 līdz 64 gadiem.

Visiem pieaugušajiem ≥ 50 gadiem, kuri saņēma vienu devu Prevenar 13, OPA titri pret 6A serotipu bija nozīmīgi lielāki nekā pieaugušajiem ≥ 60 gadiem, kuri saņēma vienu devu 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

Vienu gadu pēc vakcinācijas ar Prevenar 13 OPA titri bija samazinājušies, salīdzinot ar vienu mēnesi pēc vakcinācijas, tomēr OPA titri pret visiem serotipiem saglabājās augstāki nekā sākotnējā stāvoklī:

	Sākotnējie OPA ģeometriskie vidējie titri	OPA ģeometriskie vidējie titri vienu gadu pēc Prevenar 13
Pieaugušie vecumā no 50 līdz 59 gadiem, kuri iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	5 līdz 45	20 līdz 1234
Pieaugušie vecumā no 60 līdz 64 gadiem, kuri iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	5 līdz 37	19 līdz 733

6. tabulā ir parādīti OPA ģeometriskie vidējie titri pēc vienas Prevenar 13 devas ievadīšanas 18–49 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar 60–64 gadus veciem pacientiem.

6. tabula. OPA ģeometriskie vidējie titri 18–49 un 60–64 gadus veciem pacientiem, kam ievadīts Prevenar 13 ^{a, b}				
	18–49 gadus veci pacienti n = 836–866	60–64 gadus veci pacienti n = 359–404	18–49 gadus veci pacienti salīdzinājumā ar 60–64 gadus veciem pacientiem	
Serotips	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95 % TI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)

6. tabula. OPA ģeometriskie vidējie titri 18–49 un 60–64 gadus veciem pacientiem, kam ievadīts Prevenar 13 ^{a, b}				
	18–49 gadus veci pacienti n = 836–866	60–64 gadus veci pacienti n = 359–404	18–49 gadus veci pacienti salīdzinājumā ar 60–64 gadus veciem pacientiem	
Serotips	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95 % TI ^c)
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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95 % TI robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka par 0,5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, jo divpusējā 95 % TI zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka par 1.

^c Attiecības ticamības intervāli (TI) ir ticamības intervālu atpakaļpārveidojumi, pamatojoties uz parametru logaritmu vidējo atšķirību Stjūdenta t sadalījumā.

18–49 gadus veciem pieaugušajiem visu Prevenar 13 serotipu OPA ģeometriskie vidējie titri nebija mazāki par 60–64 gadus vecu pieaugušo atbildes reakciju uz Prevenar 13.

Vienu gadu pēc vakcinācijas ar Prevenar 13 OPA titri salīdzinājumā ar stāvokli pēc viena mēneša bija samazinājušies, tomēr visu serotipu titri bija lielāki par sākotnējiem.

	Sākotnējais OPA ģeometriskais vidējais titrs	OPA ģeometriskais vidējais titrs vienu gadu pēc Prevenar 13 ievadīšanas
18–49 gadus veci pieaugušie, kas iepriekš nav vakcināti ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu	5 līdz 186	23 līdz 2948

Pieaugušie, kuri iepriekš ir saņēmuši 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Imūnās atbildes pret Prevenar 13 un 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu tika salīdzinātas tiešajā salīdzinošajā pētījumā pieaugušajiem vecumā ≥ 70 gadiem, kuri bija saņēmuši vienu devu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas.

7. tabulā salīdzināti OPA ģeometriskie vidējie titri vienu mēnesi pēc devas saņemšanas ≥ 70 gadus veciem pieaugušajiem, kuri jau iepriekš vakcināti ar pneimokoku polisaharīdu, un pētījuma ietvaros saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu.

7. tabula – OPA ģeometriskie vidējie titri ≥ 70 gadus veciem pieaugušajiem, kuri jau iepriekš vakcināti ar pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, un pētījuma ietvaros saņēmuši vienu devu Prevenar 13 vai 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu (PPSV23)^{a,b,c}

Serotips	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA ģeometriskie vidējie titri attiecībā pret PPSV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95 % TI)
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 Ne mazāka efektivitāte tika noteikta, jo zemākā divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 0.5.

^b Statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija tika noteikta, ja divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 1.

^c Serotipam 6A[†], ko satur tikai Prevenar 13, tika noteikta statistiski nozīmīgi augstākā atbildes reakcija, ja divpusējā 95 % ticamības intervāla (TI) zemākā robeža pret ģeometriski mazāko rezultātu vidējo lielumu (GMR) bija lielāka nekā 2.

Pieaugušajiem, kuri saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas, OPA ģeometriskie vidējie titri ar Prevenar 13 bija bez klīniski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot ar 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu pret divpadsmit serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Turklāt, šajā pētījumā statistiski nozīmīgi augstāki OPA ģeometriskie vidējie titri tika konstatēti pret 10 no 12 serotipiem, kurus satur abas vakcīnas. Imūnās atbildes pret 6A serotipu bija statistiski nozīmīgi augstākas pēc vakcinēšanas ar Prevenar 13, nekā pēc 23-valentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnas.

Gadu pēc vakcīnas Prevenar 13 saņemšanas 70 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem, kuri bija saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas, OPA titri bija samazinājušies, salīdzinot ar rādītājiem mēnesi pēc vakcinācijas, tomēr, OPA titri pret visiem serotipiem saglabājās augstāki nekā sākotnējā stāvoklī:

	Sākotnējie OPA ģeometriskie vidējie titri	OPA ģeometriskie vidējie titri vienu gadu pēc Prevenar 13
≥ 70 gadus veci pieaugušie, kuri saņēmuši pneimokoku polisaharīdu vakcīnu vismaz 5 gadus pirms pētījumā veiktās vakcinācijas	9 līdz 122	18 līdz 381

Imūnās atbildes reakcija īpašās pacientu grupās

Indivīdiem ar tālāk aprakstītajām saslimšanām ir lielāks pneimokoku infekcijas risks. Prevenar 13 lietošanas izraisītā antivielu līmeņa klīniskā nozīme šajās īpašajās populācijās nav zināma.

Sirpjveida šūnu anēmija

Francijā, Itālijā, Lielbritānijā, ASV, Libānā, Ēģiptē un Saūda Arābijā tika veikts atklāts vienas grupas pētījums ar divām Prevenar 13 devām, ievadītām ar 6 mēnešu starplaiku. Pētījums tika veikts 158 bērniem un pusaudžiem ≥ 6 – <18 gadu vecumā ar sirpjveida šūnu anēmiju, kuri iepriekš bija vakcināti ar vienu vai vairākām 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devām vismaz 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Pēc pirmās vakcinācijas Prevenar 13 izraisītais antivielu līmenis, kas izteikts gan ar IgG GMC, gan OPA GMT, bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā pirms vakcinācijas. Pēc otrās devas ievadīšanas imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija pēc pirmās devas. Vienu gadu pēc otrās devas ievadīšanas ar IgG GMC un OPA GMT palīdzību noteiktais antivielu līmenis bija augstāks nekā pirms pirmās Prevenar 13 devas, izņemot 3. un 5. serotipa IgG GMC līmeni, kas bija skaitliski līdzīgs.

Prevenar (7-valentā) papildu imunogenitātes dati: bērni ar sirpjveida šūnu anēmiju

Prevenar imunogenitāti pētīja atklātā, daudzcentru pētījumā 49 zīdaiņiem ar sirpjveida šūnu anēmiju. Bērni bija vakcināti ar Prevenar (3 devas ar viena mēneša starplaiku, sākot no 2 mēnešu vecuma), un 46 no šiem bērniem 15–18 mēnešu vecumā saņēma arī 23-valentā pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Pēc primārās imunizācijas 95,6% subjektu antivielu līmenis pret visiem septiņiem Prevenar sastāvā esošiem serotipiem bija vismaz 0,35 $\mu\text{g/ml}$. Pēc polisaharīdu vakcīnas ievadīšanas novēroja nozīmīgu antivielu koncentrācijas paaugstināšanos pret septiņiem serotipiem, liecinot, ka imunoloģiskā atmiņa ir labi izveidojusies.

HIV infekcija

Pneimokoku vakcīnu vēl nesauņēmuši bērni un pieaugušie

Iepriekš nevakcināti, ar HIV inficēti bērni un pieaugušie ar $\text{CD4} \geq 200$ šūnu/ μl (vidēji 717,0 šūnām/ μl) un vīrusu slodzi <50000 kopiju/ml (vidēji 2090,0 kopiju/ml), kuriem nebija aktīvas ar AIDS saistītas slimības, saņēma 3 Prevenar 13 devas. Saskaņā ar vispārējiem ieteikumiem, vēlāk tika ievadīta viena 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas deva. Vakcīnas tika ievadītas pēc 1 mēnesi ilga starplaika. Aptuveni 1 mēnesi pēc katras vakcīnas devas ievadīšanas tika analizētas 259–270 vērtējamo subjektu imūnās atbildes. Pēc pirmās Prevenar 13 devas radās antivielu līmenis (tas tika noteikts ar IgG GMC un OPA GMT palīdzību), kas bija statistiski nozīmīgi augstāks par līmeni pirms vakcinācijas. Pēc otrās un trešās Prevenar 13 devas imūnās atbildes bija līdzīgas vai intensīvākas par tām, kas tika novērotas pēc pirmās devas.

Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš vakcināti ar 23-valentā pneimokoku polisaharīdu vakcīnu

Pieaugušie ar HIV infekciju vecumā ≥ 18 gadiem ar $\text{CD4} \geq 200$ šūnu/ μl (vidēji 609,1 šūna/ μl) un vīrusu slodzi $<50\ 000$ kopiju/ml (vidēji 330,6 kopijas/ml), kam nebija aktīvas ar AIDS saistītas slimības) un kuri iepriekš bija vakcināti ar 23-valentā pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, kas tika ievadīta vismaz 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā, saņēma trīs Prevenar 13 devas – pētījumā iekļaušanas brīdī, 6 mēnešus un 12 mēnešus pēc pirmās Prevenar 13 devas. Imūnās atbildes reakcija tika novērtēta 231–255 pētāmajām personām aptuveni vienu mēnesi pēc katras Prevenar 13 devas. Pēc pirmās devas Prevenar 13 izraisītais antivielu līmenis, kas izteikts gan ar IgG GMC, gan OPA GMT, bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā pirms vakcinācijas. Pēc otrās un trešās Prevenar 13 devas imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija pēc pirmās devas, vai labāka. 162 no pētījuma subjektiem iepriekš bija saņēmuši vienu 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devu, 143 subjekti- divas un 26 subjekti- vairāk nekā divas 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas. Subjektiem, kuri iepriekš bija saņēmuši divas vai vairāk 23-valentās pneimokoku polisaharīdu vakcīnas devas, imūnās atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda tā bija subjektiem, kuri iepriekš bija saņēmuši vienu devu.

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija

Bērniem un pieaugušajiem, kam vismaz divu gadu vecumā ir veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HSCT) un ir bijusi pilnīga hematoloģiska fona slimības remisija vai ļoti laba daļēja remisija limfomas un mielomas gadījumos, saņēma trīs Prevenar 13 devas ar vismaz 1 mēnesi ilgu laiku starp devām. Pirmā deva tika ievadīta 3–6 mēnešus pēc HSCT. Prevenar 13 ceturtā (revakcinācijas) deva tika ievadīta 6 mēnešus pēc trešās devas. Saskaņā ar vispārējiem ieteikumiem, 1 mēnesi pēc Prevenar 13 ceturtās devas ievadīšanas tika ievadīta viena 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas deva. Aptuveni 1 mēnesi pēc vakcinācijas ar IgG GMC palīdzību tika analizētas

168–211 vērtējamo subjektu imūnreakcijas. Katra Prevenar 13 deva paaugstināja antivielu līmeni. Visu serotipu gadījumos pēc Prevenar 13 ceturtās devas ievērojami pastiprinājās imūnā atbilde (salīdzinājumā ar imūno atbildi pēc trešās devas). Funkcionējošo antivielu titri (OPA titri) šajā pētījumā netika analizēti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti, lokālo panesamību un reprodukcijas un attīstības toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Dzintarskābe
Polisorbāts 80
2-fenoksietanols
Ūdens injekcijām

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. apakšpunktā.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc pirmās lietošanas reizes:

pēc atvēršanas zāles var uzglabāt līdz 28 dienām 2–8 °C temperatūrā. Par citiem uzglabāšanas laikiem un uzglabāšanas apstākļiem atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2 ml (4 x 0,5 ml devas) suspensija injekcijām I klases stikla iepakojumā ar pelēku lateksu nesaturošu hlorbutila gumijas aizbāzni un alumīnija aizvalcējumu, un polipropilēna aizsargvāciņu.

Iepakojuma lielumi: 1, 5, 10, 25 un 50.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Uzglabājot var izveidoties baltas nogulsnes un dzidrs slānis virs tā.

Pirms ievadīšanas vakcīna kārtīgi jāsakrata, lai iegūtu homogēnu baltu suspensiju. Tā pirms ievadīšanas vizuāli jāapskata, lai konstatētu, vai nav izveidojušās sīkas daļiņas un/vai mainījies fizikālais stāvoklis. Ja saturs izskatās savādāk nekā tam vajadzētu būt, nelietojiet to.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 9. decembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc.
One Burt Road
Andover, MA 01810
ASV

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Īrija

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC, a subsidiary of Pfizer Inc.
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
ASV

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pilnšļirces:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Lielbritānija

Vienas devas flakoni:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Lielbritānija

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

Daudzdevu iepakojumi:

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

Iepakojums ar 1 vai 10 pilnšļircēm, ar adatu vai bez tās – AR *BLUE BOX*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prevenar 13 suspensija injekcijām
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur 2,2 µg 1., 3., 4., 5., 6A, 7F, 9V, 14., 18C, 19A, 19F, 23F serotipa un 4,4 µg 6B serotipa polisaharīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām
1 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirce ar atsevišķu adatu
1 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirce bez adatas
10 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirces ar atsevišķām adatām
10 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirces bez adatām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai.
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Prevenar 13 ir stabils četras dienas temperatūrā līdz 25°C. Šī perioda beigās Prevenar 13 jāizlieto vai jāiznīcina.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/590/002 – iepakojumā 1 pilnšļirce ar atsevišķu adatu

EU/1/09/590/001 – iepakojumā 1 pilnšļirce bez adatas

EU/1/09/590/004 – iepakojumā 10 pilnšļirces ar atsevišķām adatām

EU/1/09/590/003 – iepakojumā 10 pilnšļirces bez adatām

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

Iepakojums ar 10 pilnšļircēm vai vairākdevu iepakojums ar 50 (5 x 10) pilnšļircēm, ar adatu vai bez tās – **BEZ BLUE BOX**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prevenar 13 suspensija injekcijām
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur 2,2 µg 1., 3., 4., 5., 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F serotipa un 4,4 µg 6B serotipa polisaharīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām
10 pilnšļircēs ar atsevišķām adatām, katra satur 1 atsevišķu devu (0,5 ml). Daļa no kopējā iepakojuma, nevar pārdot atsevišķi.
10 pilnšļircēs bez adatām, katra satur 1 atsevišķu devu (0,5 ml). Daļa no kopējā iepakojuma, nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai.
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Prevenar 13 ir stabils četras dienas temperatūrā līdz 25°C. Šī perioda beigās Prevenar 13 jāizlieto vai jāiznīcina.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/590/006 – iepakojumā 50 (5 x 10) pilnšļirces ar atsevišķām adatām

EU/1/09/590/005 – iepakojumā 50 (5 x 10) pilnšļirces bez adatām

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

Iesaiņojumā 50 (5 x 10) pilnšļirces ar vai bez adatas (ārējā marķējuma tekstam jābūt uz caurspīdīgas folijas) – *AR BLUE BOX*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prevenar 13 suspensija injekcijām
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur 2,2 µg 1., 3., 4., 5., 6A, 7F, 9V, 14., 18C, 19A, 19F, 23F serotipu un 4,4 µg 6B serotipa polisaharīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām
Iesaiņojumā 5 iepakojumi, katrā 10 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirces ar atsevišķām adatām.
Iesaiņojumā 5 iepakojumi, katrā 10 vienas devas (0,5 ml) pilnšļirces bez adatām.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai.
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Prevenar 13 ir stabils četras dienas temperatūrā līdz 25°C. Šī perioda beigās Prevenar 13 jāizlieto vai jāiznīcina.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/590/006 – iepakojumā 50 (5 x 10) pilnšļirces ar atsevišķām adatām

EU/1/09/590/005 – iepakojumā 50 (5 x 10) pilnšļirces bez adatām

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE**

1, 5, 10, 25, 50 vienas devas flakoni

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prevenar 13 suspensija injekcijām vienas devas flakonā
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur 2,2 µg 1., 3., 4., 5., 6A, 7F, 9V, 14., 18C, 19A, 19F, 23F serotipa un 4,4 µg 6B serotipa polisaharīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām
1 vienas devas (0,5 ml) flakons
5 vienas devas (0,5 ml) flakoni
10 vienas devas (0,5 ml) flakoni
25 vienas devas (0,5 ml) flakoni
50 vienas devas (0,5 ml) flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai.
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/590/007 – iepakojumā 1 flakons
EU/1/09/590/008 – iepakojumā 5 flakoni
EU/1/09/590/009 – iepakojumā 10 flakoni
EU/1/09/590/010 – iepakojumā 25 flakoni
EU/1/09/590/011 – iepakojumā 50 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE**

1, 5, 10, 25, 50 daudzdevu iepakojumi

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prevenar 13 suspensija injekcijām daudzdevu iepakojumā.
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur 2,2 µg 1., 3., 4., 5., 6A, 7F, 9V, 14., 18C, 19A, 19F, 23F serotipa un 4,4 µg 6B serotipa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80, 2-fenoksietanols un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām daudzdevu iepakojumā

1 daudzdevu iepakojums (4 x 0,5 ml devas 1 iepakojumā)

5 daudzdevu iepakojumi (4 x 0,5 ml devas 1 iepakojumā)

10 daudzdevu iepakojumi (4 x 0,5 ml devas 1 iepakojumā)

25 daudzdevu iepakojumi (4 x 0,5 ml devas 1 iepakojumā)

50 daudzdevu iepakojumi (4 x 0,5 ml devas 1 iepakojumā)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai.

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc pirmās lietošanas reizes zāles var uzglabāt ledusskapī līdz 28 dienām.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/590/012 – kastītē 1 daudzdevu iepakojums

EU/1/09/590/013– kastītē 5 daudzdevu iepakojumi

EU/1/09/590/014– kastītē 10 daudzdevu iepakojumi

EU/1/09/590/015 – kastītē 25 daudzdevu iepakojumi

EU/1/09/590/016– kastītē 50 daudzdevu iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Prevenar 13 suspensija injekcijām
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva (0,5 ml)

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Vienas devas flakona etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Prevenar 13 suspensija injekcijām vienas devas flakonā
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva (0,5 ml)

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Daudzdevu iepakojuma etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Prevenar 13 suspensija injekcijām daudzdevu iepakojumā
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 x 0,5 ml devas

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Prevenar 13 suspensija injekcijām

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13 valent, adsorbed)

Pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Prevenar 13 un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas ar Prevenar 13
3. Kā lietot Prevenar 13
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Prevenar 13
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Prevenar 13 un kādam nolūkam to lieto

Prevenar 13 ir pneimokoku vakcīna, ko lieto:

- **bērniem vecumā no 6 nedēļām līdz 17 gadiem**, lai palīdzētu aizsargāt no šādām slimībām: meningīta (smadzeņu apvalka iekaisuma), sepses vai bakterēmijas (baktērijām asinīs), pneimonijas (plaušu infekcijas) un auss infekcijām
- **pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem un vecākiem**, lai palīdzētu aizsargāties no tādām slimībām kā pneimonija (plaušu infekcija), sepse vai bakterēmija (baktērijas asinīs) un meningīts (smadzeņu apvalka iekaisums), ko izraisa baktērijas *Streptococcus pneumoniae* 13 serotipi.

Prevenar 13 nodrošina aizsardzību pret 13 baktērijas *Streptococcus pneumoniae* tipiem un aizvieto Prevenar, kas nodrošina aizsardzību pret 7 tipiem.

Vakcīna darbojas, palīdzot organismam pašam veidot savas antivielas, kas aizsargā Jūs vai Jūsu bērnu pret šīm slimībām.

2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas ar Prevenar 13

Nelietojiet Prevenar 13 šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai citu vakcīnu, kas satur difterijas toksoīdu.
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir smaga infekcija ar augstu temperatūru (virs 38°C). Ja tā ir, tad vakcinācija jāatliek, kamēr Jūs vai Jūsu bērns jūtas labāk. Nelielas infekcijas, piemēram, saaukstēšanās, nerada problēmas. Vispirms tomēr aprunājieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vakcinācijas informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir bijusi vai ir kāda medicīniska problēma, piemēram, alerģiska reakcija vai elpošanas problēmas, pēc jebkuras Prevenar vai Prevenar 13 devas;
- ir asiņošanas problēmas vai ātri rodas zilumi;
- ir novājināta imūnsistēma (piemēram, HIV infekcijas dēļ), tad maksimālais ieguvums no vakcinācijas ar Prevenar 13 var neizveidoties.
- ir bijuši krampji, jo tādā gadījumā pirms Prevenar 13 ievadīšanas var būt nepieciešams lietot zāles drudža mazināšanai. Ja pēc vakcinācijas Jūsu bērns kļūst inerts vai Jūsu bērnam ir krampji (krampju lēkme), lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Skatīt arī 4. punktu.

Ja Jūsu bērns ir dzimis ļoti priekšlaicīgi (28. grūtniecības nedēļā vai agrāk), pirms vakcinācijas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo 2–3 dienas pēc vakcinācijas var pagarināties pauzes starp ieelpām. Skatīt arī 4. punktu.

Tāpat kā jebkura vakcīna, Prevenar 13 neaizsargās visus vakcinētos cilvēkus.

Prevenar 13 aizsargās tikai pret tām ausu infekcijām, ko bērniem izraisa *Streptococcus pneumoniae* tipi, pret kuriem paredzēta vakcīna. Tā nepasargās no citiem infekcioziem aģentiem, kuri izraisa ausu infekcijas.

Citas zāles/vakcīnas un Prevenar 13

Ārsts var Jums lūgt pirms Prevenar 13 ievadīšanas iedot Jūsu bērnam paracetamolu vai citus pretdrudža līdzekļus. Tas palīdzēs atvieglot dažas no Prevenar 13 blakusparādībām.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, ko Jūs vai Jūsu bērns lieto vai pēdējā laikā ir lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, vai nesen saņemtām citām vakcīnām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Prevenar 13 neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības, kas minētas 4. punktā "Iespējamās blakusparādības", var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Prevenar 13 satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t.i., būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Prevenar 13

Ārsts vai medmāsa injicēs ieteikto vakcīnas devu (0,5 ml) Jūsu rokas vai Jūsu bērna rokas vai kājas muskulī.

Zīdaiņi vecumā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem

Parasti bērnam jāsaņem sākotnējais vakcinācijas kurss, kurā ietilpst trīs injekcijas, bet pēc tam ir jāsaņem revakcinācijas deva.

- Pirmo injekciju var ievadīt, sākot no 6 nedēļu vecuma.

- Injekcijas jāveic ar vismaz viena mēneša intervālu.
- Ceturto injekciju (revakcināciju) bērnam ievadīs 11-15 mēnešu vecumā.
- Jums pateiks, kad bērns jāved uz nākamo injekciju.

Saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem, Jūsu veselības aprūpes speciālists var izmantot citu vakcinācijas kalendāru. Vairāk informācijas Jums sniegs ārsts, farmaceits vai medmāsa.

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi

Jūsu bērns saņems sākotnējo kursu triju injekciju veidā. Pirmo injekciju var ievadīt jau sešu nedēļu vecumā, ievērojot vismaz viena mēneša starplaiku starp devu ievadīšanas reizēm. Starp 11. un 15. dzīves mēnesi Jūsu bērns saņems ceturto injekciju (revakcināciju).

Nevakcinēti zīdaiņi, bērni un pusaudži pēc 7 mēnešu vecuma

Bērniem **7 līdz 11 mēnešu** vecumā jāsaņem divas injekcijas. Injekcijas jāveic ar vismaz viena mēneša intervālu. Trešo injekciju (revakcināciju) ievadīs bērna otrajā dzīves gadā.

Bērniem **12 līdz 23 mēnešu** vecumā jāsaņem divas injekcijas. Injekcijas jāveic ar vismaz divu mēnešu intervālu.

Bērniem **2 līdz 17 gadu** vecumā jāsaņem viena injekcija.

Zīdaiņi, bērni un pusaudži, kas iepriekš vakcinēti ar Prevenar

Zīdaiņiem un bērniem, kas iepriekš vakcinēti ar Prevenar, var ievadīt Prevenar 13, lai pabeigtu injekciju kursu.

Ārsts vai medmāsa ieteiks, cik Prevenar 13 injekcijas ir nepieciešamas bērniem vecumā no **1 līdz 5 gadiem**, kuri iepriekš vakcinēti ar Prevenar.

Bērniem un pusaudžiem 6 līdz 17 gadu vecumā jāsaņem viena deva.

Svarīgi ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas instrukcijas, lai bērns saņemtu visu injekciju kursu.

Ja aizmirstat norādītajā laikā ierasties atkārtoti, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pieaugušie

Pieaugušajiem jāsaņem viena deva.

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums agrāk ir ievadīta pneimokoku vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Prevenar 13 lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Īpašas pacientu grupas

Cilvēki ar lielāku pneimokoku infekcijas risku (piemēram, tiem, kuriem ir sirpjveida šūnu anēmija vai HIV infekcija), arī ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš vakcinētie, var saņemt vismaz vienu Prevenar 13 devu.

Cilvēki pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas var saņemt trīs injekcijas - pirmā injekcija jāizdara 3–6 mēnešus pēc transplantācijas, un starp devām ir jābūt vismaz 1 mēnesi ilgam starplaikam. Ceturtā injekcija (revakcinācija) ir ieteicama 6 mēnešus pēc trešās injekcijas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas vakcīnas, Prevenar 13 var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām zīdaiņiem un bērniem (6 nedēļu līdz 5 gadu vecumā):

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (tās var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte
- Drudzis; uzbudināmība; sāpes; jutīgums; apsārtums; pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā; miegainība; miega traucējumi
- 2,5 cm – 7,0 cm liels apsārtums, sacietējums vai pietūkums vakcinācijas vietā (pēc revakcinācijas devas un vecākiem bērniem [vecumā no 2 līdz 5 gadiem]).

Biežas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Vemšana; caureja
- Drudzis virs 39°C; jutīgums vakcinācijas vietā, traucējot kustības, apsārtums, sacietējums vai pietūkums vakcinācijas vietā 2,5 cm – 7,0 cm (pēc sākotnējā injekciju kursa)
- Izsitumi

Retākas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 100 vakcīnas devām):

- Krampji (vai lēkmes), tostarp augstas temperatūras radīti krampji
- Nātrene (nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi)
- Apsārtums, pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā, kas pārsniedz 7 cm; raudulība

Retas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 1 000 vakcīnas devām):

- Kolapss vai šokam līdzīgs stāvoklis (hipotoniska epizode ar pazeminātu reakciju)
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tajā skaitā sejas un/vai lūpu tūska, apgrūtināta elpošana

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām bērniem un pusaudžiem (6 līdz 17 gadu vecumā):

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte
- Uzbudināmība, sāpes, savārgums, apsārtums, pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā, miegainība, slikta miega kvalitāte; jutīgums vakcinācijas vietā, kas traucē kustībām

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Galvassāpes
- Vemšana, caureja
- Izsitumi, nātrene (nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi)
- Drudzis

Bērniem un pusaudžiem ar HIV infekciju, sirpjveida šūnu anēmiju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas blakusparādības bija līdzīgas, tomēr galvassāpes, vemšana, caureja, drudzis, nogurums, locītavu un muskuļu sāpes tika novērotas ļoti bieži.

Šīs blakusparādības novērotas bērniem un zīdaiņiem līdz 5 gadu vecumam, lietojot Prevenar 13 pēcreģistrācijas uzraudzības laikā:

- Smagas alerģiskas reakcijas, tajā skaitā ar šoku (kardiovaskulāru kolapsu); angioneirotiska tūska (lūpu, sejas vai rīkles tūska)
- Nātrene; apsārtums un kairinājums (dermatīts) un nieze vakcinācijas vietā; pietūkums
- Palielināti limfmezgli (limfadenopātija) netālu no vakcinācijas vietas, piemēram, padusēs vai cirkšņos
- Niezoši, sarkani, plankumaini izsitumi (multiformā eritēma)

Ļoti neiznēsātiem bērniem (dzimušiem 28. grūtniecības nedēļā vai agrāk) 2 - 3 dienas pēc vakcinācijas var būt ilgākas pauzes starp ieelpām.

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām pieaugušajiem:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (tās var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte, galvassāpes, caureja, vemšana (18 līdz 49 gadus veciem pacientiem)
- Drebuļi, nogurums, izsitumi, sāpes, apsārtums, ciets pietūkums vai jutīgums vakcinācijas vietā ar traucētu rokas kustību (ļoti stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā 18 līdz 39 gadus veciem pacientiem un ļoti izteikti rokas kustīguma ierobežojumi 18 līdz 39 gadus veciem pacientiem)
- Pasliktināšanās vai jaunas sāpes locītavās, pasliktināšanās vai jaunas sāpes muskuļos
- Drudzis (18 līdz 29 gadus veciem pacientiem)

Biežas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Vemšana (pacientiem no 50 gadu vecuma), drudzis (pacientiem no 30 gadu vecuma)

Retākas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 100 vakcīnas devām):

- Slikta dūša
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tajā skaitā sejas un/vai lūpu tūska, apgrūtināta elpošana
- Palielināti limfmezgli vai dziedzeri (limfadenopātija) vakcinācijas vietas tuvumā, piemēram, padusē

Pieaugušajiem ar HIV infekciju bija tādas pašas blakusparādības, tikai drudzis un vemšana tika novērota ļoti bieži, un slikta dūša - bieži.

Pieaugušajiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas bija līdzīgas blakusparādības, tomēr drudzis un vemšana bija novēroti ļoti bieži.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Prevenar 13

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasadēt.

Prevenar 13 ir stabils četras dienas temperatūrā līdz 25°C. Šī perioda beigās Prevenar 13 jāizlieto vai jāiznīcina. Šie dati ir paredzēti veselības aprūpes speciālistiem kā padoms īslaicīgu temperatūras noviržu gadījumos.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Prevenar 13 satur

Aktīvās vielas ir polisaharīdu CRM₁₉₇ konjugāti, kas sastāv no:

- 2,2 µg polisaharīdu 1., 3., 4., 5., 6A, 7F, 9V, 14., 18C, 19A, 19F un 23F serotipiem
- 4,4 µg polisaharīda 6B serotipam

1 deva (0,5 ml) satur aptuveni 32 µg CRM₁₉₇ nesējproteīna, kas adsorbēts uz alumīnija fosfāta (0,125 mg alumīnija).

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Prevenar 13 ārējais izskats un iepakojums

Vakcīna ir balta suspensija injekcijām, viena deva pilnšļircē (0,5 ml). Iepakojumā ir 1 vai 10 pilnšļircēs, ar adatu vai bez tās. Lielajos iepakojumos ir 5 iepakojumi ar 10 pilnšļircēm, ar adatu vai bez tās. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

Ražotājs, kurš atbild par sērijas izlaidi:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Lielbritānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

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

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
Sími: + 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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge 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

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 farmaceutске 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm ir zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Uzglabāšanas laikā var veidoties baltas nogulsnes un dzidrs virsējais slānis. Tā nav bojāšanās pazīme.

Vizuāli apskatiet, vai nav izveidojušās sīkas daļiņas un/vai mainījies fizikālais stāvoklis. Ja konstatējat kaut ko no minētā, nelietojiet vakcīnu.

Pirms gaisa izvadīšanas no šļircēs labi sakratiet, lai izveidotos homogēna balta suspensija.

Ievadiet visu devu.

Prevenar 13 paredzēts tikai intramuskulārai lietošanai. Neievadiet to intravaskulāri.

Prevenar 13 nedrīkst jaukt vienā šļircē kopā ar citām vakcīnām.

Prevenar 13 drīkst ievadīt vienā reizē ar citām bērnu vakcīnām, šajā gadījumā jāizvēlas dažādas vakcinācijas vietas.

Pieaugušajiem vecumā no 50 gadiem un vecākiem Prevenar 13 drīkst ievadīt vienlaicīgi ar trivalento vai kvadrivalento inaktivēto gripas vakcīnu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Prevenar 13 suspensija injekcijām vienas devas flakonā Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13 valent, adsorbed)

Pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Prevenar 13 un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas ar Prevenar 13
3. Kā lietot Prevenar 13
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Prevenar 13
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Prevenar 13 un kādam nolūkam to lieto

Prevenar 13 ir pneimokoku vakcīna, ko lieto:

- **bērniem vecumā no 6 nedēļām līdz 17 gadiem**, lai palīdzētu aizsargāt no šādām slimībām: meningīta (smadzeņu apvalka iekaisuma), sepses vai bakterēmijas (baktērijām asinīs), pneimonijas (plaušu infekcijas) un auss infekcijām
- **pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem un vecākiem**, lai palīdzētu aizsargāties no tādām slimībām kā pneimonija (plaušu infekcija), sepse vai bakterēmija (baktērijas asinīs) un meningīts (smadzeņu apvalka iekaisums), ko izraisa baktērijas *Streptococcus pneumoniae* 13 serotipi.

Prevenar 13 nodrošina aizsardzību pret 13 baktērijas *Streptococcus pneumoniae* tipiem un aizvieto Prevenar, kas nodrošina aizsardzību pret 7 tipiem.

Vakcīna darbojas, palīdzot organismam pašam veidot savas antivielas, kas aizsargā Jūs vai Jūsu bērnu pret šīm slimībām.

2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas ar Prevenar 13

Nelietojiet Prevenar 13 šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai citu vakcīnu, kas satur difterijas toksoīdu.
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir smaga infekcija ar augstu temperatūru (virs 38°C). Ja tā ir, tad vakcinācija jāatliek, kamēr Jūs vai Jūsu bērns jūtas labāk. Nelielas infekcijas, piemēram, saaukstēšanās, nerada problēmas. Vispirms tomēr aprunājieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vakcinācijas informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir bijusi vai ir kāda medicīniska problēma, piemēram, alerģiska reakcija vai elpošanas problēmas, pēc jebkuras Prevenar vai Prevenar 13 devas;
- ir asiņošanas problēmas vai ātri rodas zilumi;
- ir novājināta imūnsistēma (piemēram, HIV infekcijas dēļ), tad maksimālais ieguvums no vakcinācijas ar Prevenar 13 var neizveidoties.
- ir bijuši krampji, jo tādā gadījumā pirms Prevenar 13 ievadīšanas var būt nepieciešams lietot zāles drudža mazināšanai. Ja pēc vakcinācijas Jūsu bērns kļūst inerts vai Jūsu bērnam ir krampji (krampju lēkme), lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Skatīt arī 4. punktu.

Ja Jūsu bērns ir dzimis ļoti priekšlaicīgi (28. grūtniecības nedēļā vai agrāk), pirms vakcinācijas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo 2–3 dienas pēc vakcinācijas var pagarināties pauzes starp ieelpām. Skatīt arī 4. punktu.

Tāpat kā jebkura vakcīna, Prevenar 13 neaizsargās visus vakcinētos cilvēkus.

Prevenar 13 aizsargās tikai pret tām ausu infekcijām, ko bērniem izraisa *Streptococcus pneumoniae* tipi, pret kuriem paredzēta vakcīna. Tā nepasargās no citiem infekcioziem aģentiem, kuri izraisa ausu infekcijas.

Citas zāles/vakcīnas un Prevenar 13

Ārsts var Jums lūgt pirms Prevenar 13 ievadīšanas iedot Jūsu bērnam paracetamolu vai citus pretdrudža līdzekļus. Tas palīdzēs atvieglot dažas no Prevenar 13 blakusparādībām.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, ko Jūs vai Jūsu bērns lieto vai pēdējā laikā ir lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, vai nesen saņemtām citām vakcīnām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Prevenar 13 neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības, kas minētas 4. punktā "Iespējamās blakusparādības", var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Prevenar 13 satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t.i., būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Prevenar 13

Ārsts vai medmāsa injicēs ieteikto vakcīnas devu (0,5 ml) Jūsu rokas vai Jūsu bērna rokas vai kājas muskulī.

Zīdaiņi vecumā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem

Parasti bērnam jāsaņem sākotnējais vakcinācijas kurss, kurā ietilpst trīs injekcijas, bet pēc tam ir jāsaņem revakcinācijas deva.

- Pirmo injekciju var ievadīt, sākot no 6 nedēļu vecuma.

- Injekcijas jāveic ar vismaz viena mēneša intervālu.
- Ceturto injekciju (revakcināciju) bērnam ievadīs 11-15 mēnešu vecumā.
- Jums pateiks, kad bērns jāved uz nākamo injekciju.

Saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem Jūsu veselības aprūpes speciālists var izmantot citu vakcinācijas kalendāru. Vairāk informācijas Jums sniegs ārsts, farmaceits vai medmāsa.

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi

Jūsu bērns saņems sākotnējo kursu triju injekciju veidā. Pirmo injekciju var ievadīt jau sešu nedēļu vecumā, ievērojot vismaz viena mēneša starplaiku starp devu ievadīšanas reizēm. Starp 11. un 15. dzīves mēnesi Jūsu bērns saņems ceturto injekciju (revakcināciju).

Nevakcinēti zīdaiņi, bērni un pusaudži pēc 7 mēnešu vecuma

Bērniem **7 līdz 11 mēnešu** vecumā jāsaņem divas injekcijas. Injekcijas jāveic ar vismaz viena mēneša intervālu. Trešo injekciju (revakcināciju) ievadīs bērna otrajā dzīves gadā.

Bērniem **12 līdz 23 mēnešu** vecumā jāsaņem divas injekcijas. Injekcijas jāveic ar vismaz divu mēnešu intervālu.

Bērniem **2 līdz 17 gadu** vecumā jāsaņem viena injekcija.

Zīdaiņi, bērni un pusaudži, kas iepriekš vakcinēti ar Prevenar

Zīdaiņiem un bērniem, kas iepriekš vakcinēti ar Prevenar, var ievadīt Prevenar 13, lai pabeigtu injekciju kursu.

Ārsts vai medmāsa ieteiks, cik Prevenar 13 injekcijas ir nepieciešamas bērniem vecumā no **1 līdz 5 gadiem**, kuri iepriekš vakcinēti ar Prevenar.

Bērniem un pusaudžiem 6 līdz 17 gadu vecumā jāsaņem viena deva.

Svarīgi ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas instrukcijas, lai bērns saņemtu visu injekciju kursu.

Ja aizmirstat norādītajā laikā ierasties atkārtoti, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pieaugušie

Pieaugušajiem jāsaņem viena deva.

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums agrāk ir ievadīta pneimokoku vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Prevenar 13 lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Īpašas pacientu grupas

Cilvēki ar lielāku pneimokoku infekcijas risku (piemēram, tiem, kuriem ir sirpjveida šūnu anēmija vai HIV infekcija), arī ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš vakcinētie, var saņemt vismaz vienu Prevenar 13 devu.

Cilvēki pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas var saņemt trīs injekcijas - pirmā injekcija jāizdara 3–6 mēnešus pēc transplantācijas, un starp devām jābūt vismaz 1 mēnesi ilgam starplaikam. Ceturta injekcija (revakcinācija) ir ieteicama 6 mēnešus pēc trešās injekcijas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas vakcīnas, Prevenar 13 var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām zīdaiņiem un bērniem (6 nedēļu līdz 5 gadu vecumā):

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (tās var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte
- Drudzis; uzbudināmība; sāpes; jutīgums; apsārtums; pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā; miegainība; miega traucējumi
- 2,5 cm – 7,0 cm liels apsārtums, sacietējums vai pietūkums vakcinācijas vietā (pēc revakcinācijas devas un vecākiem bērniem [vecumā no 2 līdz 5 gadiem]).

Biežas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Vemšana, caureja
- Drudzis virs 39°C; jutīgums vakcinācijas vietā, traucējot kustības, apsārtums, sacietējums vai pietūkums vakcinācijas vietā 2,5 cm – 7,0 cm (pēc sākotnējā injekciju kursa)
- Izsitumi

Retākas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 100 vakcīnas devām):

- Krampji (vai lēkmes), tostarp augstas temperatūras radīti krampji
- Nātrene (nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi)
- Apsārtums, pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā, kas pārsniedz 7 cm; raudulība

Retas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 1 000 vakcīnas devām):

- Kolapss vai šokam līdzīgs stāvoklis (hipotoniska epizode ar pazeminātu reakciju)
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tajā skaitā sejas un/vai lūpu tūska, apgrūtināta elpošana

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām bērniem un pusaudžiem (6 līdz 17 gadu vecumā):

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte
- Uzbudināmība, sāpes, savārgums, apsārtums, pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā; miegainība; slikta miega kvalitāte; jutīgums vakcinācijas vietā, kas traucē kustībām

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Galvassāpes
- Vemšana, caureja
- Izsitumi, nātrene (nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi)
- Drudzis

Bērniem un pusaudžiem ar HIV infekciju, sirpjveida šūnu anēmiju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas blakusparādības bija līdzīgas, tomēr galvassāpes, vemšana, caureja, drudzis, nogurums, locītavu un muskuļu sāpes tika novērotas ļoti bieži.

Šīs blakusparādības novērotas bērniem un zīdaiņiem līdz 5 gadu vecumam, lietojot Prevenar 13 pēcreģistrācijas uzraudzības laikā:

- Smagas alerģiskas reakcijas, tajā skaitā ar šoku (kardiovaskulāru kolapsu); angioneirotiska tūska (lūpu, sejas vai rīkles tūska)
- Nātrene; apsārtums un kairinājums (dermatīts) un nieze vakcinācijas vietā; pietūkums
- Palielināti limfmezgli (limfadenopātija) netālu no vakcinācijas vietas, piemēram, padusēs vai cirkšņos
- Niezoši, sarkani, plankumaini izsitumi (multiformā eritēma)

Ļoti neiznēsātiem bērniem (dzimušiem 28. grūtniecības nedēļā vai agrāk) 2 - 3 dienas pēc vakcinācijas var būt ilgākas pauzes starp ieelpām.

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām pieaugušajiem:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (tās var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte, galvassāpes, caureja, vemšana (no 18 līdz 49 gadus veciem pacientiem)
- Drebuļi, nogurums, izsitumi, sāpes, apsārtums, ciets pietūkums vai jutīgums vakcinācijas vietā ar traucētu rokas kustību (ļoti stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā no 18 līdz 39 gadus veciem pacientiem un ļoti izteikti rokas kustīguma ierobežojumi no 18 līdz 39 gadus veciem pacientiem)
- Pasliktināšanās vai jaunas sāpes locītavās, pasliktināšanās vai jaunas sāpes muskuļos
- Drudzis (18 līdz 29 gadus veciem pacientiem)

Biežas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Vemšana (pacientiem no 50 gadu vecuma), drudzis (pacientiem no 30 gadu vecuma)

Retākas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 100 vakcīnas devām):

- Slikta dūša
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tajā skaitā sejas un/vai lūpu tūska, apgrūtināta elpošana
- Palielināti limfmezgli vai dziedzeri (limfadenopātija) vakcinācijas vietas tuvumā, piemēram, padusē

Pieaugušajiem ar HIV infekciju bija tādas pašas blakusparādības, tikai drudzis un vemšana tika novērota ļoti bieži, un slikta dūša - bieži.

Pieaugušajiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas bija līdzīgas blakusparādības, tomēr drudzis un vemšana bija novēroti ļoti bieži.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Prevenar 13

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Prevenar 13 satur

Aktīvās vielas ir polisaharīdu CRM₁₉₇ konjugāti, kas sastāv no:

- 2,2 µg polisaharīdu 1., 3., 4., 5., 6A, 7F, 9V, 14., 18C, 19A, 19F un 23F serotipiem
- 4,4 µg polisaharīda 6B serotipam

1 deva (0,5 ml) satur aptuveni 32 µg CRM₁₉₇ nesējproteīna, kas adsorbēts uz alumīnija fosfāta (0,125 mg alumīnija).

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Prevenar 13 ārējais izskats un iepakojums

Vakcīna ir balta suspensija injekcijām, viena deva flakonā (0,5 ml). Iepakojumā ir 1, 5, 10 vai 50 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

Ražotājs, kurš atbild par sērijas izlaidi:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Lielbritānija

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.

Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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

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

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 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

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

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 Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal
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

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm ir zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

-

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Uzglabāšanas laikā var veidoties baltas nogulsnes un dzidrs virsējais slānis. Tā nav bojāšanās pazīme.

Vizuāli apskatiet, vai nav izveidojušās sīkas daļiņas un/vai mainījies fizikālais stāvoklis. Ja konstatējat kaut ko no minētā, nelietojiet vakcīnu.

Pirms lietošanas labi sakratiet, lai izveidotos homogēna balta suspensija.

Ievadiet visu devu.

Prevenar 13 paredzēts tikai intramuskulārai lietošanai. Neievadiet to intravaskulāri.

Prevenar 13 nedrīkst jaukt vienā šļircē kopā ar citām vakcīnām.

Prevenar 13 drīkst ievadīt vienā reizē ar citām bērnu vakcīnām, šajā gadījumā jāizvēlas dažādas vakcinācijas vietas.

Pieaugušajiem vecumā no 50 gadiem un vecākiem Prevenar 13 drīkst ievadīt vienlaicīgi ar trivalento vai kvadrivalento inaktivēto gripas vakcīnu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Prevenar 13 suspensija injekcijām daudzdevu iepakojumā Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13 valent, adsorbed)

Pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Prevenar 13 un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas ar Prevenar 13
3. Kā lietot Prevenar 13
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Prevenar 13
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Prevenar 13 un kādam nolūkam to lieto

Prevenar 13 ir pneimokoku vakcīna, ko lieto:

- **bērniem vecumā no 6 nedēļām līdz 17 gadiem**, lai palīdzētu aizsargāt no šādām slimībām: meningīta (smadzeņu apvalka iekaisuma), sepses vai bakterēmijas (baktērijām asinīs), pneimonijas (plaušu infekcijas) un auss infekcijām
- **pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem un vecākiem**, lai palīdzētu aizsargāties no tādām slimībām kā pneimonija (plaušu infekcija), sepse vai bakterēmija (baktērijām asinīs) un meningīts (smadzeņu apvalka iekaisums), ko izraisa baktērijas *Streptococcus pneumoniae* 13 serotipi.

Prevenar 13 nodrošina aizsardzību pret 13 baktērijas *Streptococcus pneumoniae* tipiem un aizvieto Prevenar, kas nodrošina aizsardzību pret 7 tipiem.

Vakcīna darbojas, palīdzot organismam pašam veidot savas antivielas, kas aizsargā Jūs vai Jūsu bērnu pret šīm slimībām.

2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinēšanas ar Prevenar 13

Nelietojiet Prevenar 13 šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai citu vakcīnu, kas satur difterijas toksoīdu.
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir smaga infekcija ar augstu temperatūru (virs 38°C). Ja tā ir, tad vakcinācija jāatliek, kamēr Jūs vai Jūsu bērns jūtas labāk. Nelielas infekcijas, piemēram, saaukstēšanās, nerada problēmas. Vispirms tomēr aprunājieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vakcinācijas informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir bijusi vai ir kāda medicīniska problēma, piemēram, alerģiska reakcija vai elpošanas problēmas, pēc jebkuras Prevenar vai Prevenar 13 devas;
- ir asiņošanas problēmas vai ātri rodas zilumi;
- ir novājināta imūnsistēma (piemēram, HIV infekcijas dēļ), tad maksimālais ieguvums no vakcinācijas ar Prevenar 13 var neizveidoties.
- ir bijuši krampji, jo tādā gadījumā pirms Prevenar 13 ievadīšanas var būt nepieciešams lietot zāles drudža mazināšanai. Ja pēc vakcinācijas Jūsu bērns kļūst inerts vai Jūsu bērnam ir krampji (krampju lēkme), lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Skatīt arī 4. punktu.

Ja Jūsu bērns ir dzimis ļoti priekšlaicīgi (28. grūtniecības nedēļā vai agrāk), pirms vakcinācijas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo 2–3 dienas pēc vakcinācijas var pagarināties pauzes starp ieelpām. Skatīt arī 4. punktu.

Tāpat kā jebkura vakcīna, Prevenar 13 neaizsargās visus vakcinētos cilvēkus.

Prevenar 13 aizsargās tikai pret tām ausu infekcijām, ko bērniem izraisa *Streptococcus pneumoniae* tipi, pret kuriem paredzēta vakcīna. Tā nepasargās no citiem infekcioziem aģentiem, kuri izraisa ausu infekcijas.

Citas zāles/vakcīnas un Prevenar 13

Ārsts var Jums lūgt pirms Prevenar 13 ievadīšanas iedot Jūsu bērnam paracetamolu vai citus pretdrudža līdzekļus. Tas palīdzēs atvieglot dažas no Prevenar 13 blakusparādībām.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, ko Jūs vai Jūsu bērns lieto vai pēdējā laikā ir lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, vai nesen saņemtām citām vakcīnām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Prevenar 13 neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības, kas minētas 4. punktā "Iespējamās blakusparādības", var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Prevenar 13 satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t.i., būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Prevenar 13

Ārsts vai medmāsa injicēs ieteikto vakcīnas devu (0,5 ml) Jūsu rokas vai Jūsu bērna rokas vai kājas muskulī.

Zīdaiņi vecumā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem

Parasti bērnam jāsaņem sākotnējais vakcinācijas kurss, kurā ietilpst trīs injekcijas, bet pēc tam ir jāsaņem revakcinācijas deva.

- Pirmo injekciju var ievadīt, sākot no 6 nedēļu vecuma.

- Injekcijas jāveic ar vismaz viena mēneša intervālu.
- Ceturto injekciju (revakcināciju) bērnam ievadīs 11-15 mēnešu vecumā.
- Jums pateiks, kad bērns jāved uz nākamo injekciju.

Saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem Jūsu veselības aprūpes speciālists var izmantot citu vakcinācijas kalendāru. Vairāk informācijas Jums sniegs ārsts, farmaceits vai medmāsa.

Priekšlaikus dzimuši zīdaiņi

Jūsu bērns saņems sākotnējo kursu triju injekciju veidā. Pirmo injekciju var ievadīt jau sešu nedēļu vecumā, ievērojot vismaz viena mēneša starplaiku starp devu ievadīšanas reizēm. Starp 11. un 15. dzīves mēnesi Jūsu bērns saņems ceturto injekciju (revakcināciju).

Nevakcinēti zīdaiņi, bērni un pusaudži pēc 7 mēnešu vecuma

Bērniem **7 līdz 11 mēnešu** vecumā jāsaņem divas injekcijas. Injekcijas jāveic ar vismaz viena mēneša intervālu. Trešo injekciju (revakcināciju) ievadīs bērna otrajā dzīves gadā.

Bērniem **12 līdz 23 mēnešu** vecumā jāsaņem divas injekcijas. Injekcijas jāveic ar vismaz divu mēnešu intervālu.

Bērniem **2 līdz 17 gadu** vecumā jāsaņem viena injekcija.

Zīdaiņi, bērni un pusaudži, kas iepriekš vakcinēti ar Prevenar

Zīdaiņiem un bērniem, kas iepriekš vakcinēti ar Prevenar, var ievadīt Prevenar 13, lai pabeigtu injekciju kursu.

Ārsts vai medmāsa ieteiks, cik Prevenar 13 injekcijas ir nepieciešamas bērniem vecumā no **1 līdz 5 gadiem**, kuri iepriekš vakcinēti ar Prevenar.

Bērniem un pusaudžiem 6 līdz 17 gadu vecumā jāsaņem viena deva.

Svarīgi ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas instrukcijas, lai bērns saņemtu visu injekciju kursu.

Ja aizmirstat norādītajā laikā ierasties atkārtoti, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pieaugušie

Pieaugušajiem jāsaņem viena deva.

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums agrāk ir ievadīta pneimokoku vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Prevenar 13 lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Īpašas pacientu grupas

Cilvēki ar lielāku pneimokoku infekcijas risku (piemēram, tiem, kuriem ir sirpjveida šūnu anēmija vai HIV infekcija), arī ar 23-valento pneimokoku polisaharīdu vakcīnu iepriekš vakcinētie, var saņemt vismaz vienu Prevenar 13 devu.

Cilvēki pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas var saņemt trīs injekcijas - pirmā injekcija jāizdara 3–6 mēnešus pēc transplantācijas, un starp devām jābūt vismaz 1 mēnesi ilgam starplaikam. Ceturta injekcija (revakcinācija) ir ieteicama 6 mēnešus pēc trešās injekcijas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas vakcīnas, Prevenar 13 var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām zīdaiņiem un bērniem (6 nedēļu līdz 5 gadu vecumā):

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (tās var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte
- Drudzis; uzbudināmība; sāpes; jutīgums; apsārtums; pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā; miegainība; miega traucējumi
- 2,5 cm – 7,0 cm liels apsārtums, sacietējums vai pietūkums vakcinācijas vietā (pēc revakcinācijas devas un vecākiem bērniem [vecumā no 2 līdz 5 gadiem]).

Biežas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Vemšana, caureja
- Drudzis virs 39°C; jutīgums vakcinācijas vietā, traucējot kustības, apsārtums, sacietējums vai pietūkums vakcinācijas vietā 2,5 cm – 7,0 cm (pēc sākotnējā injekciju kursa)
- Izsitumi

Retākas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 100 vakcīnas devām):

- Krampji (vai lēkmes), tostarp augstas temperatūras radīti krampji
- Nātrene (nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi)
- Apsārtums, pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā, kas pārsniedz 7 cm; raudulība

Retas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 1000 vakcīnas devām):

- Kolapss vai šokam līdzīgs stāvoklis (hipotoniska epizode ar pazeminātu reakciju)
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tajā skaitā sejas un/vai lūpu tūska, apgrūtināta elpošana

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām bērniem un pusaudžiem (6 līdz 17 gadu vecumā):

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte
- Uzbudināmība, sāpes, savārgums, apsārtums, pietūkums vai sacietējums vakcinācijas vietā; miegainība; slikta miega kvalitāte; jutīgums vakcinācijas vietā, kas traucē kustībām

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Galvassāpes
- Vemšana, caureja
- Izsitumi, nātrene (nātrene vai nātrenei līdzīgi izsitumi)
- Drudzis

Bērniem un pusaudžiem ar HIV infekciju, sirpjveida šūnu anēmiju vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas blakusparādības bija līdzīgas, tomēr galvassāpes, vemšana, caureja, drudzis, nogurums, locītavu un muskuļu sāpes tika novērotas ļoti bieži.

Šīs blakusparādības novērotas bērniem un zīdaiņiem līdz 5 gadu vecumam, lietojot Prevenar 13 pēcreģistrācijas uzraudzības laikā:

- Smagas alerģiskas reakcijas, tajā skaitā ar šoku (kardiovaskulāru kolapsu); angioneirotiska tūska (lūpu, sejas vai rīkles tūska)
- Nātrene; apsārtums un kairinājums (dermatīts) un nieze vakcinācijas vietā; pietūkums
- Palielināti limfmezgli (limfadenopātija) netālu no vakcinācijas vietas, piemēram, padusēs vai cirkšņos
- Niezoši, sarkani, plankumaini izsitumi (multiformā eritēma)

Ļoti neiznēsātiem bērniem (dzimušiem 28. grūtniecības nedēļā vai agrāk) 2 - 3 dienas pēc vakcinācijas var būt ilgākas pauzes starp ieelpām.

Ziņots par šādām Prevenar 13 blakusparādībām pieaugušajiem:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (tās var rasties biežāk nekā pēc 1 no 10 vakcīnas devām):

- Samazināta apetīte, galvassāpes, caureja, vemšana (no 18 līdz 49 gadus veciem pacientiem)
- Drebuļi, nogurums, izsitumi, sāpes, apsārtums, ciets pietūkums vai jutīgums vakcinācijas vietā ar traucētu rokas kustību (ļoti stipras sāpes vai jutīgums vakcīnas ievadīšanas vietā no 18 līdz 39 gadus veciem pacientiem un ļoti izteikti rokas kustīguma ierobežojumi no 18 līdz 39 gadus veciem pacientiem)
- Pasliktināšanās vai jaunas sāpes locītavās, pasliktināšanās vai jaunas sāpes muskuļos
- Drudzis (18 līdz 29 gadus veciem pacientiem)

Biežas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 10 vakcīnas devām):

- Vemšana (pacientiem no 50 gadu vecuma), drudzis (pacientiem no 30 gadu vecuma)

Retākas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 100 vakcīnas devām):

- Slikta dūša
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tajā skaitā sejas un/vai lūpu tūska, apgrūtināta elpošana
- Palielināti limfmezgli vai dziedzeri (limfadenopātija) vakcinācijas vietas tuvumā, piemēram, padusē

Pieaugušajiem ar HIV infekciju bija tādas pašas blakusparādības, tikai drudzis un vemšana tika novērota ļoti bieži, un slikta dūša - bieži.

Pieaugušajiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas bija līdzīgas blakusparādības, tomēr drudzis un vemšana bija novēroti ļoti bieži.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Prevenar 13

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Pēc pirmās lietošanas reizes zāles var uzglabāt ledusskapī līdz 28 dienām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Prevenar 13 satur

Aktīvās vielas ir polisaharīdu CRM₁₉₇ konjugāti, kas sastāv no:

- 2,2 µg polisaharīdu 1., 3., 4., 5., 6A, 7F, 9V, 14., 18C, 19A, 19F un 23F serotipiem
- 4,4 µg polisaharīda 6B serotipam

1 deva (0,5 ml) satur aptuveni 32 µg CRM₁₉₇ nesējproteīna, kas adsorbēts uz alumīnija fosfāta (0,125 mg alumīnija).

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, dzintarskābe, polisorbāts 80, 2-fenoksietanols un ūdens injekcijām.

Prevenar 13 ārējais izskats un iepakojums

Vakcīna ir balta suspensija injekcijām daudzdevu iepakojumā (4 x 0,5 ml devas).

Iepakojuma lielumi: 1, 5, 10, 25 vai 50 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

Ražotājs, kurš atbild par sērijas izlaidi:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

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

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm ir zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Uzglabāšanas laikā var veidoties baltas nogulsnes un dzidrs virsējais slānis. Tā nav bojāšanās pazīme.

Vizuāli apskatiet, vai nav izveidojušās sīkas daļiņas un/vai mainījies fizikālais stāvoklis. Ja konstatējat kaut ko no minētā, nelietojiet vakcīnu.

Pirms lietošanas labi sakratiet, lai izveidotos homogēna balta suspensija.

Ievadiet visu devu.

Prevenar 13 paredzēts tikai intramuskulārai lietošanai. Neievadiet to intravaskulāri.

Prevenar 13 nedrīkst jaukt vienā šļircē kopā ar citām vakcīnām.

Prevenar 13 drīkst ievadīt vienā reizē ar citām bērnu vakcīnām, šajā gadījumā jāizvēlas dažādas vakcinācijas vietas.

Pieaugušajiem vecumā no 50 gadiem un vecākiem Prevenar 13 drīkst ievadīt vienlaicīgi ar trivalento vai kvadrivalento inaktivēto gripas vakcīnu.

Pēc pirmās lietošanas reizes zāles var uzglabāt ledusskapī līdz 28 dienām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.